

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

913

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Solange GROSBUIS

née le 17 janvier 1934 à REIMS (Marne)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE FORME PARTICULIERE
D'ATROPHIE CEREBELLEUSE CORTICALE :
L'ATROPHIE CONGENTALE DE LA COUCHE DES GRAINS
(Etude anatomo-clinique de 2 cas-et revue de la littérature)

Président : M. P. CASTAIGNE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1967

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Solange GROSBUS

née le 17 janvier 1934 à REIMS (Marne)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE FORME PARTICULIERE
D'ATROPHIE CEREBELLEUSE CORTICALE :
L'ATROPHIE CONGENTALE DE LA COUCHE DES GRAINS
(Etude anatomo-clinique de 2 cas et revue de la littérature)

Président : M. P. CASTAIGNE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

ANNÉE 1937

THESE

Présentée par
M. J. CASTAIGNE
Né le 17 Janvier 1909 à Paris (France)
Docteur en Médecine de Paris



CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE FORME PARTICULIERE
D'ARTERIO-SCLEROTICISME CERVELEUX :
L'ARTERIO-SCLEROTICISME DE LA COQUE DES GRAISSES
(Etude anatomo-clinique de 2 cas et revue de la littérature)

Préparé par : M. J. CASTAIGNE, Étudiant.

BOULEVARD DE LA LIBERTÉ, 100 - PARIS (17)

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	{ — BAUMANN (J.)
	{ Cochin LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	{ Bicêtre DEPARIS (M.)
	{ Broussais MILLIEZ (P.)
	{ Cochin N...
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine CONTE (M.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Saint-Antoine
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère,

A mon Frère,

A ma Belle-Soeur,

Aux Miens,

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549028_0006

A mon Grand Oncle :

Le Professeur Maurice LOEPER

in memoriam

Le souvenir de l'affection avec
laquelle il guida mes débuts en
médecine reste en mon coeur.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE

En témoignage de ma respectueuse
et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Maurice GOULON

Auprès de lui j'ai toujours trouvé
exemple et compréhension.

Il a répondu à mes aspirations
en me confiant le sujet de cette
thèse neuro-pédiatrique.

Qu'il trouve ici témoignage de
mes profonds et sincères remer-
ciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé Raymond ESCOUROLLE

Il m'a enseigné la neuro-pathologie
et m'a guidé tout au long de ce
travail.

Qu'il soit assuré de ma gratitude.

A mes Maîtres pendant l'Externat des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur G.ⁱ MENEGAUX, in memoriam,
Monsieur le Docteur P.ⁱ PETIT,
Monsieur le Professeur A. GROSSIORD
Monsieur le Docteur J.ⁱ VIGNALOU,
Monsieur le Professeur A.ⁱ LEMAIRE,
Monsieur le Professeur R.ⁱ TURPIN,
Monsieur le Professeur L.ⁱ MICHAUX,
Monsieur le Professeur Agrégé P. MOZZICONACCI,
Monsieur le Professeur M.ⁱ LAMY

A mon Maître pendant l'Internat des Hôpitaux Privés :

Monsieur le Docteur M.ⁱ BONDUELLE

A mes Maîtres pendant l'Internat des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur J.ⁱ LOEPER,
Monsieur le Docteur R.ⁱ CLAISSE,
Monsieur le Docteur C.ⁱ BACH
Monsieur le Professeur P.ⁱ CASTAIGNE,
Monsieur le Professeur Agrégé J.ⁱ CAMBIER,
Monsieur le Docteur J.ⁱ WEILL
Monsieur le Professeur Agrégé M. GOULON,
Monsieur le Professeur S.ⁱ THIEFFRY
Monsieur le Professeur A.ⁱ ROSSIER

En témoignage de ma respectueuse
reconnaissance.

A Messieurs les Professeurs Agrégés M. RAPIN
G. LYON

Médecins des Hôpitaux de Paris,

A Monsieur le Docteur J. C. JOB

Médecin des Hôpitaux de Paris,

A Messieurs les Docteurs : P. BOUYGUES,
Y. SUQUET,
J. AICARDI
M. ARTHUIS

A mes Conférenciers d'Externat et d'Internat

En remerciement de leur
enseignement.

A Messieurs les Chefs de Clinique à la Faculté,

A tous mes Collègues.

SOMMAIRE

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE

III - HISTORIQUE ET DEGAGEMENT DU CONCEPT

IV - OBSERVATIONS

A - PERSONNELLES

B - DE LA LITTERATURE

1 - cas non douteux

2 - cas douteux

3 - cas à éliminer

V - TABLEAU ANATOMO-CLINIQUE DE L'ATROPHIE CONGENITALE DE LA COUCHE DES GRAINS DU CERVELET

1 - ANATOMIE

2 - CLINIQUE

VI - PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES

A - NOSOLOGIE

B - ETIOPATHOGENIE

VII - CONCLUSIONS

VIII - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

L'atrophie congénitale de la couche des grains a été individualisée par NORMAN en 1940. C'est une forme très rare d'atrophie cérébelleuse corticale dont la place nosologique parmi les atrophies du cervelet mérite discussion. Elle doit, en tout cas, être formellement distinguée des lésions cérébelleuses granulaires dues à des étiologies diverses parmi lesquelles les lipidoses cérébrales sont, chez l'enfant, une des plus fréquentes. Il s'agit ici, en effet, d'une affection primitive dont l'étiopathogénie nous échappe encore.

Nous avons pu étudier parallèlement deux observations : la première est celle d'une malade suivie par le Pr. Agrégé M. GOULON ; l'amabilité du Pr. L. MICHAUX et du Dr J.E. GRUNER nous a permis d'en rapprocher l'étude d'un cas ancien d'atrophie cérébro-cérébelleuse dont les lésions cérébelleuses correspondent parfaitement à celles de notre première observation.

Dans un premier chapitre nous rappellerons, par souci de clarté, l'histologie et l'embryologie du cervelet. Puis, après avoir tracé l'historique de l'individualisation de cette entité, nous rapporterons nos observations et les comparerons à celles des autres cas de la littérature pour tenter de dégager un tableau anatomo-clinique d'ensemble.

Nous discuterons enfin la place de celui-ci par rapport aux autres atrophies et affections cérébelleuses, et son étio-pathogénie.

II - RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE

I - HISTOLOGIE

A - Généralités

Nous n'avons pas, avant de rappeler l'histologie du cervelet, repris sa description anatomique qui n'a pas d'incidence dans l'étude de l'atrophie congénitale de la couche des grains. Nous nous contenterons seulement de signaler que diverses subdivisions du cervelet ont été établies, variant d'un auteur à l'autre. Certaines de ces subdivisions sont purement topographiques, d'autres sont à visée phylogénétique. On considère en effet que le vermis et les flocculus constituent le Paléocerebellum, portion phylogénétiquement la plus ancienne. Dans cette portion une scissure (scissure post-nodulaire) isole les flocculus et le nodule dont l'ensemble est désigné sous le nom de lobe flocculo-nodulaire qui représente, au sein du Paléocerebellum, la partie apparue la toute première dans le développement phylogénétique et est désignée par le terme d'Archeocerebellum. Le reste des hémisphères constitue le Néocerebellum, portion la plus récente.

Le cervelet présente, au niveau de toutes ses subdivisions, des circonvolutions lamelleuses enchevêtrées qui, sur une coupe sagittale, constituent ce que l'on appelle "L'ARBRE DE VIE". Chaque lamelle comporte une écorce cellulaire grise et une zone axiale blanche formée de fibres myélinisées afférentes ou efférentes.

Dans la profondeur de l'organe ont persisté des groupes de cellules nerveuses qui forment les noyaux du cervelet : ils sont bilatéraux, au nombre de 4 de chaque côté. De dehors en dedans ce sont :

- le noyau du toit (nucleus tecti ou nucleus fastigii)
- le nucleus globosus
- le nucleus emboliformis
- le noyau dentelé (nucleus dentatus)

Histologiquement le cervelet comporte donc 3 structures différentes : l'écorce grise, la zone axiale blanche et les noyaux gris centraux. Nous détaillerons ici l'étude de l'écorce cérébelleuse où se situe la lésion de l'affection que nous avons étudiée.

B - Histologie de l'écorce cérébelleuse

L'histologie de l'écorce cérébelleuse a été connue grâce à la méthode analytique de GOLGI (1894) au chromate d'argent. Elle a été étudiée de façon très précise par RAMON Y CAJAL au début du siècle (1911-1926). Des études en microscopie optique plus récentes ont été faites par SCHEIBEL et SCHEIBEL (1954), FOX et EARNARD (1957), JANSEN et BRODAL (1958). Ces dernières années des études en microscopie électronique ont été entreprises par HAGER et HIRSCHBERGER (1960) sur le hamster, PALAY S.L. (1961) sur le rat, GRAY E.G. (1961) KIRSCH W. et coll. (1964) sur le rat, KENNETH R. SMITH J.R. (1963) sur le lapin. DAHL V. et coll. (1962) ont réalisé une étude en microscopie électronique sur le cerveau humain. Ces études ultrastructurales ont permis de préciser certains détails, en particulier sur les synapses, mais elles n'ont pas modifié fondamentalement les données classiques apportées par RAMON Y CAJAL.

On peut d'après E. CROSBY (1962) qui a repris un très grand nombre de publications sur l'histologie du cervelet, schématiser ainsi l'histologie de l'écorce cérébelleuse : elle comporte des éléments cellulaires disposés en deux couches qui sont de dehors en dedans :

- la couche moléculaire ou couche plexiforme,
- la couche des grains ou des cellules naines,
- aux confins de ces 2 couches se trouvent les cellules de Purkinje disposées en une seule rangée, que RAMON Y CAJAL classe dans la couche moléculaire.

Nous envisagerons successivement et de façon analytique les différents éléments de ces couches, éléments neuronaux, gliaux, et terminaisons de fibres afférentes, pour terminer par une vue d'ensemble de leurs connexions.

1 - Eléments cellulaires neuronaux

1° - les cellules de Purkinje

Ce sont de grandes cellules de 35 à 65 μ m de diamètre. Elles sont remarquables par les ramifications et la richesse de leurs prolongements protoplasmiques. Les dendrites naissent du pôle supérieur du corps cellulaire et leurs arborisations, en nervure de feuille, parcourent toute l'étendue de la couche moléculaire. Ces arborisations se disposent dans un plan précis perpendiculaire au grand axe de la lamelle cérébelleuse ; elles sont donc bien visibles sur une coupe transversale, visibles seulement de profil sur une coupe longitudinale. Chaque dendrite comporte des branches primaires, secondaires et tertiaires. Sur ces branches principales s'insèrent un grand nombre de ramifications terminales en forme d'épine.

L'axone des cellules de Purkinje naît habituellement du pôle inférieur de la cellule et se dirige vers la substance blanche centrale. De l'axone naissent des collatérales à trajet récurrent qui vont former, par rapport aux cellules de Purkinje, des plexus sus et sous-cellulaires.

2° - Éléments neuronaux de la couche moléculaire ou couche plexiforme .

La couche moléculaire comporte (en dehors des cellules de Purkinje) deux sortes de cellules :

a - les grandes cellules étoilées ou cellules à corbeille :

Ce sont des cellules polygonales, triangulaires ou étoilées, d'un diamètre compris entre 10 et 20 μ . Elles sont situées principalement dans le 1/3 interne de la couche. Leurs prolongements protoplasmiques (3, 4 ou davantage par cellule) se dirigent en tous sens dans un plan qui est le même que celui des arborisations des dendrites des cellules de Purkinje. Ils ne sortent généralement pas de la couche moléculaire. Leurs axones constituent les "fibres transversales" qui ont une direction perpendiculaire au grand axe des lamelles et sont donc bien visibles sur les coupes transversales; Leur trajet se situe juste au-dessus de la rangée des cellules de Purkinje. De l'axone naissent des collatérales ascendantes, longitudinales et descendantes. Les collatérales descendantes sont les plus grosses et les plus nombreuses, elles se terminent en un bouquet de ramuscules situés au contact du corps de la cellule de Purkinje et forment les "corbeilles" ou "paniers". Chaque corbeille, située autour d'une cellule de Purkinje est formée par des fibres venant de plusieurs cellules à corbeille . Les observations en microscopie électronique (KENNETH R. SMITH J.R) ont mis en évidence l'existence d'images spécifiques de synapses (mitochondries, vésicules) entre les cellules à panier et les cellules de Purkinje, confirmant l'hypothèse faite auparavant devant l'existence d'un contact étroit entre ces cellules.

b - les cellules étoilées externes ou à cylindraxe court

Ce sont des cellules situées dans le 1/3 externe de la couche moléculaire. Elles sont orientées, pour la plupart, dans la direction transversale des lamelles. On sait peu de choses sur ces cellules. Elles sont de très petite taille et ont peu de prolongements.

3°- Éléments neuronaux de la couche des grains ou des cellules naines.

Cette couche est essentiellement constituée par une quantité très importante de petites cellules appelées grains. A côté des grains, et en proportion bien moindre, on trouve des cellules de GOLGI.

a - Grains ou cellules naines

Ce sont des éléments cellulaires de petite taille (5 à 9 μ), sphériques, comportant un noyau relativement important et une bordure très étroite de cytoplasme dépourvu de toute granulation chromatique.

Chez l'homme normal leur nombre a été évalué à 3,000,000 à 7,000,000 de grains au mm³ (BRAITENBERG et ATWOOD). La disposition de ces éléments cellulaires formant la couche des grains n'est pas homogène : les grains sont groupés en amas serrés, de structure uniforme, séparés les uns des autres par les glomérules cérébelleux, zones libres de tout élément nucléaire et sièges de nombreuses synapses entre les cellules. Nous reverrons plus loin les glomérules cérébelleux.

Les prolongements protoplasmiques des cellules granulaires sont au nombre de 3 à 6, courts ; ils se terminent par une arborisation réduite qui est en connexion avec les fibres moussues.

Les cylindraxes sont d'une très grande ténuité et ne sont pas myélinisés. Le cylindraxe naît du corps cellulaire ou d'un dendrite ascendant. Il monte verticalement entre les cellules de Purkinje jusque dans la couche moléculaire où il se bifurque en T en deux larges fibres qui parcourent la lamelle cérébelleuse parallèlement à son axe longitudinal. Ces bifurcations forment les "fibres parallèles" (ou fibres longitudinales). Elles se voient bien sur une coupe longitudinale de la lamelle (alors que les dendrites des cellules de Purkinje et des cellules à panier ne sont vus que de profil sur une telle

coupe). Elles sont au contraire invisibles sur une coupe transversale (à l'inverse des dendrites précédemment cités qui sont bien étalés). Pendant leur trajet longitudinal très étendu les fibres parallèles entrent en contact avec les rameaux de deuxième et de troisième ordre nés des dendrites des cellules de Purkinje. Chaque fibre parallèle est donc en contact avec toute la série des cellules de Purkinje alignées sur son trajet.

b - Cellules de Golgi type II ou grandes cellules étoilées.

Elles sont disposées dans la couche des grains, en quantité infiniment moindre que les grains et voisines surtout des cellules de Purkinje.

Leurs dendrites se ramifient dans la couche moléculaire et entrent en connexion avec les fibres parallèles et les fibres grimpantes. Certains dendrites, à direction descendante, vont vers les glomérules cérébelleux (HAMORI J., et SZENTAGOTHAÏ J.).

Les axones se divisent en un plexus fourni qui reste dans la couche des grains et dont les rameaux terminaux entrent en contact avec les dendrites des cellules granulaires.

2 - Eléments cellulaires gliaux

Il existe plusieurs types d'astrocytes cérébelleux :

a - La couche des grains ne contient que des astrocytes de type protoplasmique et ne contient pas d'astrocyte fibreux.

b - la couche moléculaire contient un type d'astrocytes particulier à cette région du système nerveux : la cellule de Bergman. Le corps de ces cellules est situé à côté de celui des cellules de Purkinje ; les prolongements forment une sorte de treillage vertical entre le corps cellulaire et la surface

de l'écorce cérébelleuse. Ces prolongements cellulaires entrent en contact avec la pie-mère par des pseudopodes très fins. Quelques prolongements circulent même à la surface de la pie-mère sur une courte distance.

Il semble bien, pour de nombreux auteurs, que les cellules de Bergmann soient les mêmes que les cellules individualisées sous le nom de cellules de Fananas.

3 - Terminaisons des fibres afférentes

A côté des éléments cellulaires l'écorce du cervelet comporte encore les terminaisons des fibres afférentes qui viennent de la substance blanche axiale. Ce sont les fibres moussues et les fibres grimpantes.

a - Les fibres moussues sont grosses, ramifiées et prennent des aspects de rosettes.

Elles se terminent dans la couche granulaire en entrant en connexion avec les dendrites des grains, et, pour HAMQRI et SZENTAGOTHAI, également avec les dendrites de cellules de Golgi type II. Les synapses ainsi réalisées entrent dans la constitution des glomérules cérébelleux.

L'origine des fibres moussues est encore discutée. RAMON Y CAJAL pensait qu'elles prenaient leur origine dans la moelle et l'olive bulbaire. Des études plus récentes ont montré que les fibres moussues dégénéraient après section de la moelle (MISKOLCZY D. 1931), du pédoncule cérébelleux moyen (SNIDER R. 1936) et des faisceaux olivo-cérébelleux, ces derniers faisceaux partant de l'olive bulbaire pour atteindre le cervelet en passant par le pédoncule cérébelleux inférieur (MISKOLCZY D. 1934).

b - Les fibres grimpantes épaisses, se ramifient surtout dans la couche moléculaire en entrant en connexion avec les rameaux de premier et deuxième ordre des prolongements protoplasmiques des cellules de Purkinje. Les fibres grimpantes entrent aussi en connexion avec le corps cellulaire et les dendrites des cellules à panier dans la couche moléculaire, et le corps cellulaire des cellules de Golgi dans la couche des grains.

CAJAL présumait, sans être affirmatif, que les fibres grimpantes venaient de la protubérance annulaire et des noyaux vestibulaires. Mais les avis ne sont pas concordants : LORENTE de NO¹ R. (1924) et SNIDER (1936) considéraient les fibres grimpantes comme les terminaisons de fibres d'association et soulevaient l'hypothèse qu'elles constituent de longues collatérales venant des cellules de Purkinje. CARREA M.E., REISSIG M. et METTLER F.A. (1947) à la suite d'expérimentation visant à la dégénérescence de ces fibres, considéraient qu'elles venaient des noyaux gris du cervelet. Le travail expérimental de SZENTAGOTHAÏ et RAJKOVITS (1959) fait penser que certaines fibres grimpantes viennent de l'olive inférieure bulbaire.

4 - Connexions des différents éléments de l'écorce cérébelleuse. Etude synthétique.

a - Un système afférent ou centripète est constitué par les fibres moussues et les fibres grimpantes.

1 - une fibre moussue forme synapse avec de nombreuses cellules granuleuses, car elle se ramifie en pénétrant dans la couche des grains. Les synapses se font, dans la couche des grains, au niveau de glomérules cérébelleux.

Les glomérules cérébelleux sont des espaces dépourvus de noyaux cellulaires. Leur élément structural caractéristique est l'existence

de nombreuses synapses, bien étudiées par la microscopie électronique. Les glomérules comprennent les éléments suivants :

- terminaison en rosette des fibres moussues
- dendrites de cellules granuleuses
- axones des cellules de Golgi
- dendrites de cellules de Golgi.

Il y a synapse entre les fibres moussues et les dendrites des grains.

Il y a également synapse entre les axones des cellules de Golgi et les dendrites des grains.

Enfin HAMORI J. et SZENTAGOTHAÏ J. semblent avoir montré qu'il y a synapse des fibres moussues non seulement avec les dendrites des cellules des grains, mais aussi avec ceux des cellules de Golgi.

ECCLES J.C. et coll. pensent que le rôle fonctionnel des cellules de Golgi est un rôle inhibiteur qui agirait sur la transmission de l'influx nerveux des fibres moussues aux cellules granulaires.

2 - Les fibres grimpantes, nous l'avons vu, transmettent leur influx aux dendrites des cellules de Purkinje, les synapses se faisant au niveau des ramifications terminales en forme d'épine ; les fibres grimpantes agissent encore indirectement sur les cellules de Purkinje d'une part par l'intermédiaire des cellules à corbeille dont les fibres transversales font synapse avec les cellules de Purkinje, d'autre part par l'intermédiaire des cellules de Golgi qui agissent sur les cellules de Purkinje par la voie des cellules granulaires.

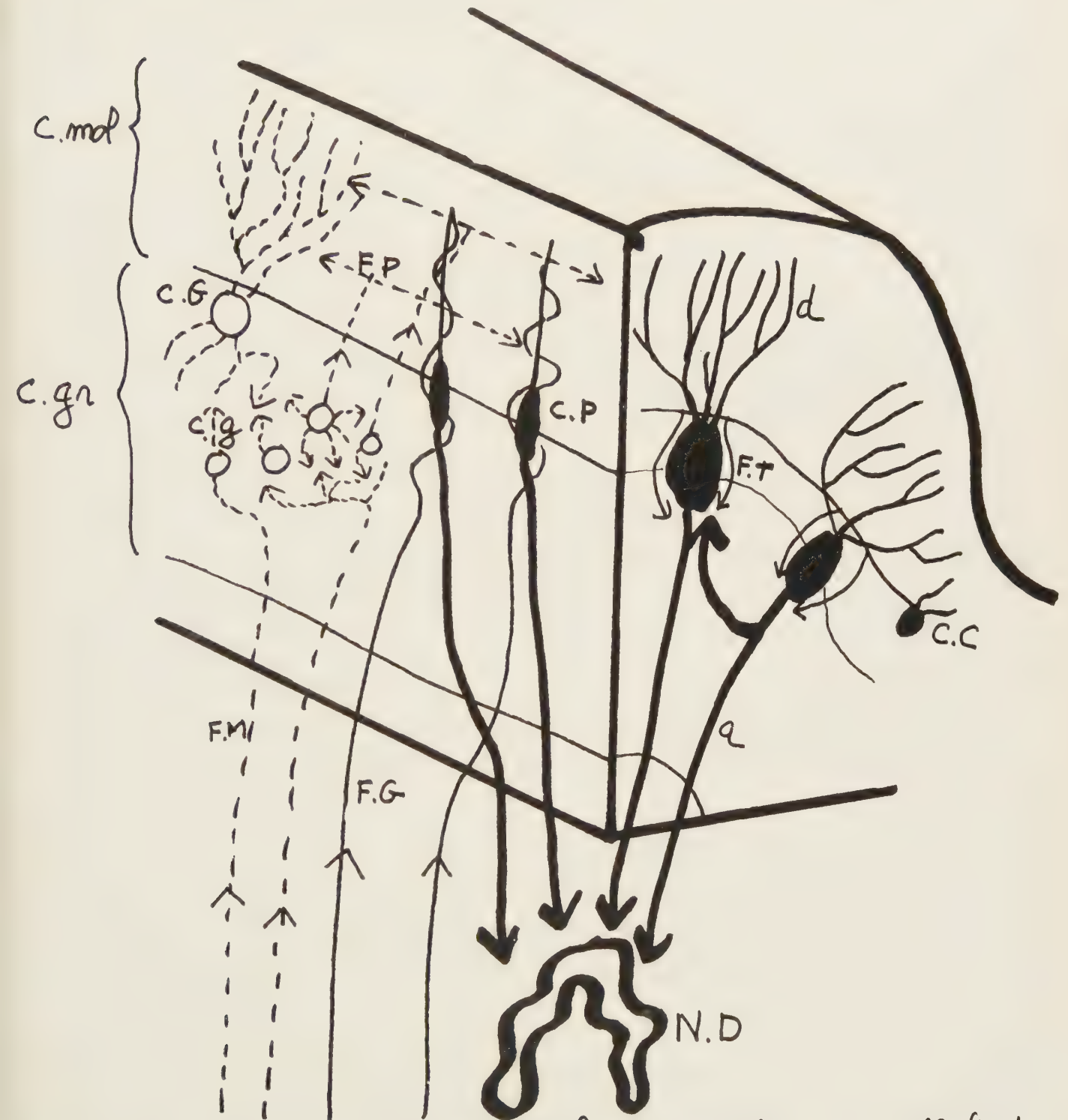
b - Le système efférent ou centrifuge est constitué par les cellules de Purkinje dont les axones convergent vers les noyaux cérébelleux profonds. Il faut d'ailleurs remarquer que, parmi toutes les cellules nerveuses de l'écorce cérébelleuse, les cellules de Purkinje sont les seules à donner un prolongement sortant de l'écorce et pénétrant dans la substance blanche. Le corps cellulaire et les prolongements de toutes les autres cellules restent entièrement dans l'écorce cérébelleuse.

c - les cellules granulaires sont situées sur l'un des lieux qui reçoit les influx arrivant au cortex cérébelleux. L'activité des cellules granulaires, induite par les fibres moussues afférentes, influence directement le système efférent par l'intermédiaire des fibres parallèles, en connexion avec les dendrites des cellules de Purkinje (une fibre parallèle étant en connexion avec de nombreuses cellules de Purkinje).

Au terme de cette vue histologique d'ensemble nous concluerons en rappelant la différenciation qu'avait fait BIELCHOWSKY M. (1920) entre les atrophies cérébellipètes et les atrophies cerebellifuges suivant l'atteinte des éléments afférents ou efférents.

L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse constitue le type des atrophies cérébellipètes. Il y a, en effet, atteinte des noyaux du pont, de l'olive bulbaire et des voies qui en partent ; au niveau du cervelet lui-même il existe une démyélinisation très importante de la substance blanche, alors que l'atteinte du cortex reste habituellement modérée. Le type inverse, cérébellifuge, est représenté par l'atrophie cérébelleuse para-néoplasique où l'atteinte est corticale et consiste en une destruction massive des cellules de Purkinje, alors que les autres éléments du cortex cérébelleux sont peu atteints ou indemnes.

VUE SCHEMATIQUE DU CORTEX CÉRÉBELLEUX



LÉGENDE : a : axone ; c.c : cellule à corbeille ; c.G : cellule de Golgi ;
c.gr : cellule granulaire ; c.gr : couche des grains ; c.mol : couche
 moléculaire ; c.P : cellule de Purkinje ; d : dendrite ; F.G : fibre
 granulaire ; F.M : fibre mossy ; F.P : fibre parallèle ;
F.T : fibre transversale ; N.D : Noyau Dentelé.

II - EMBRYOLOGIE

Le cervelet dérive de la voûte (ou plafond) du metencéphale (ou cerveau postérieur), lequel donnera également la protubérance annulaire et le quatrième ventricule. La partie moyenne de la voûte fournit le vermis et les parties latérales les hémisphères cérébelleux.

Deux bourgeons se développent aux dépens de chaque lèvre de la fosse rhomboïdale et deux tubercules cérébelleux primitifs sont visibles dès la fin du premier mois embryonnaire. Les 2 ébauches latérales se rejoignent ensuite sur la ligne médiane vers le milieu du 2^e mois de la vie embryonnaire. A la fin du 3^e mois le cervelet est déjà visible, mais de très faible volume, laissant persister un large espace entre lui et les hémisphères cérébraux ; ce n'est d'ailleurs que dans les derniers jours de la vie intra-utérine que le cervelet prend un développement important. Le poids moyen du cervelet à la naissance est de 20 g. Ce poids croît très rapidement la première année de la vie ; cette croissance se ralentit ensuite. C'est vers 6 ans que le cervelet atteint la limite inférieure de son poids chez l'adulte qui est de : 180 g.

les sillons apparaissent sur le cervelet aux environs de la fin du 4^e mois de la vie intra-utérine (HAMILTON W. J. et coll.) sous forme de fissures primordiales dont la première à apparaître est la fissure postéro-latérale (scissure post-nodulaire) séparant les flocculus et le nodule du reste du cervelet.

Sur le plan cytologique le développement est le suivant : le matériel cellulaire du cervelet a une double origine qui semble prouvée par les études expérimentales de FORSTRONEN F. (1963) sur le poussin. Il existe en effet deux couches germinatives : l'une périventriculaire et l'autre, dite couche

granulaire externe, se développant à la partie périphérique du cervelet à partir du bord libre des bourgeons cérébelleux.

Il semble acquis que la couche granulaire externe, qui apparaît au 3^e mois de la vie foetale, fournit les petits neurones de la couche moléculaire, c'est à dire les cellules étoilées externes. La couche germinative péri-ventriculaire qui est constituée au 5^e mois de la vie foetale, est à l'origine des éléments neuronaux des noyaux gris .

L'origine des cellules granulaires et des cellules de Purkinje est controversée du fait des hésitations encore existantes sur l'évolution de la couche granulaire externe : certains pensent que cette couche fournit, en même temps que la couche germinative péri-ventriculaire des cellules granulaires et des cellules de Purkinje. Ainsi FORSTRÖM F. signale que la destruction expérimentale de l'ébauche de la couche granulaire externe coïncide avec la réduction considérable de la couche des grains, dite encore couche granulaire interne. D'autres pensent que les cellules de Purkinje et la couche des grains définitive, proviennent uniquement de la couche germinative périventriculaire. Ainsi KENNETH R. SMITH J.R. dans leurs études en microscopie électronique sur le lapin foetus et adulte, insiste sur le fait qu'ils n'ont aperçu aucune cellule de Purkinje dans la couche granulaire externe et n'ont pu mettre en évidence aucune migration de la couche granulaire externe vers la couche granulaire interne.

Au terme de ce rappel embryologique il est important de souligner que l'aspect cyto-architectonique du cervelet humain à la naissance est différent de l'aspect adulte :

1 - La couche granulaire externe persiste après la naissance de façon non pathologique, jusqu'à l'âge de 18 ou 20 mois pour RAAF J. et KERNOHAN J.W. (1944) . A partir du 5^e mois de la vie foetale jusqu'à la naissance l'épaisseur de la couche diminue lentement, mais elle diminue

très rapidement pendant les 10 premiers mois de la vie extra-utérine.

2 - l'épaisseur de la couche moléculaire augmente un peu le dernier mois de la vie foetale, puis très rapidement durant la première année de la vie.

3 - l'évolution de l'épaisseur de la couche des grains, ou couche granulaire interne, a sensiblement la même chronologie que la couche moléculaire.

4 - les cellules de Purkinje augmentent de volume après la naissance ; leurs prolongements se modifient au cours des deux premiers mois de la vie, les axones perdant la plupart des ramifications qu'ils ont à la naissance, et les dendrites devenant moins nombreux.

Ces quelques éléments schématiques de l'évolution post-natale de l'histologie de l'écorce cérébelleuse sont à retenir dans l'interprétation des cas étudiés comme atrophie congénitale de la couche des grains.

III - HISTORIQUE ET DEGAGEMENT DU CONCEPT

C'est NORMAN R.M. qui, en Angleterre, en 1940, décrit le premier et isole parmi les atrophies cérébelleuses, l'atrophie congénitale de la couche des grains sous le titre : "Primary degeneration of granular layer of cerebellum, inusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life".

Il différenciait cette atrophie cérébellipète des lésions cérébelleuses de l'Idiotie amaurotique en raison de l'absence de signes de surcharge lipidique.

Il rapportait deux cas anatomo-cliniques très probablement familiaux l'un et l'autre, puisque dans les fratries respectives des faits cliniques comparables avaient été observés, sans qu'ils aient donné lieu, cependant, à une vérification anatomique. Les caractères cliniques de l'affection qu'il décrivait étaient une ataxie, et un retard mental. Les constatations anatomo-pathologiques consistaient en une réduction considérable du volume du cervelet avec disparition des cellules granulaires et conservation relative des cellules de Purkinje souvent anormales en raison d'hétérotopies et d'anomalies morphologiques de leurs dendrites. NORMAN soulignait que ses deux cas provenaient d'une série de 200 autopsies pratiquées dans une maison spécialisée pour retardés mentaux et que ce fait conduisait à penser que l'affection était probablement moins exceptionnelle que ce qu'en suggérait l'absence de descriptions antérieures.

Par la suite, quelques observations ayant fait l'objet d'un contrôle anatomique ont été rapportées, mais les documents anatomo-cliniques restent encore assez peu nombreux.

En 1950 JERVIS G.A. aux U.S.A., en publiait un cas dans une fratrie de trois dont les deux autres membres présentaient les mêmes troubles cliniques.

En 1952, ULE G., en Allemagne, en publiait 7 cas, mais dont 3 seulement font l'objet d'un compte-rendu détaillé avec examen anatomique. Il insistait sur le fait que la lésion première de l'affection est la perte des cellules granulaires à laquelle s'associent d'autres lésions secondaires de l'écorce cérébelleuse, notamment des cellules de Purkinje, à type de dégénérescence neuronale trans-synaptique. C'est pourquoi ULE G. proposait, pour cette affection, le terme de "Kleinhirnrindenatrophie vom Körnertyp" (atrophie de l'écorce du cervelet de type granulaire) en marquant ainsi le processus fondamental.

En 1954, JERVIS G.A., publiait un second cas anatomo-clinique chez une jumelle monozygote dont la soeur présentait la même symptomatologie, mais n'a pas donné lieu à une vérification anatomique.

En 1961 enfin, GROB E., en Suisse, publiait le huitième cas anatomo-pathologique de la littérature mondiale d'atrophie congénitale de la couche des grains. L'enfant atteint faisait partie d'une fratrie de trois dont les deux autres membres avaient probablement la même affection, sans certitude, en l'absence d'autopsie.

IV - OBSERVATIONS

A - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Cas n° 1

BER... Annick, née le 3 octobre 1962, est hospitalisée dans le service du Pr. M. GOULON le 15 février 1965 à l'âge de 2 ans 4 mois pour une hypotonie généralisée et intense.

Antécédents personnels :

- Il s'agit de la deuxième enfant d'une fratrie de deux filles.
- La grossesse a été normale et les mouvements de l'enfant durant la grossesse semblent avoir été normaux
- l'accouchement a été également normal.
- l'enfant pesait 3 kg 300 à la naissance.
- Elle a crié immédiatement, mais, sans que l'on ait pu en faire préciser la raison, elle a passé les 5 premiers jours de sa vie sous tente à oxygène.

Par la suite ses antécédents pathologiques ont été les suivants :

- à l'âge de 1 mois 1/2 l'enfant est hospitalisée pour otite et broncho-alvéolite;
- à l'âge de 19 mois elle a une coqueluche qui se déroule sans incidents graves.

Histoire de la maladie :

Dès les premiers mois la mère a remarqué que l'enfant était hypotonique. C'est quand l'enfant avait 5 mois qu'elle s'en est inquiété en voyant que celle-ci ne tenait toujours pas sa tête. Par la suite elle ne la tiendra d'ailleurs jamais bien.

Un examen est fait à l'âge de 6 mois (Dr. MALAMUT) : on note une hypotonie généralisée considérable avec réflexes ostéo-tendineux faibles mais tous retrouvés.

L'enfant ne s'assied seule que depuis l'âge de 2 ans 3 mois et à condition de se tenir au bord du lit.

Elle n'a jamais acquis une marche autonome mais marche avec un solide soutien.

En revanche, l'acquisition du langage s'est faite à date normale.

Examen clinique à l'entrée dans le service du Pr. M. GOULON à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches :

- l'enfant est en bon état trophique. Elle mesure 83 cm. Son périmètre crânien de 49,5 cm est normal pour l'âge de l'enfant.

- Il n'existe pas d'anomalie morphologique en dehors d'une petite syndactylie bilatérale des 2e et 3e orteils et d'un discret strabisme congénital.

- coeur, poumons, aires ganglionnaires, peau, abdomen sont normaux.

- L'examen neurologique met en évidence les faits suivants (un film a été pris que l'on peut consulter dans le service du Pr. M. GOULON): Il existe une hypotonie considérable : c'est une hypotonie symétrique, généralisée, mais prédominant aux membres inférieurs et au niveau des muscles du cou. Les muscles abdominaux sont moins atteints. Il existe une exagération de la passivité musculaire nette aux quatre membres.

La statique et l'équilibre sont perturbés :

l'hypotonie posturale se traduit par une cyphose dorso-lombaire en position debout avec soutien.

L'enfant se tiend assise en s'affaissant mais ne peut s'asseoir seule.

Elle est incapable de marcher seule ; elle marche avec soutien mais avec de gros troubles de l'équilibre : marche lente, jambes écartées, avec festonnement et mouvements brusques.

Une incoordination motrice est bien mise en évidence aux membres supérieurs en observant l'enfant lors du jeu : ses mouvements sont lents et parasités par de grandes oscillations. L'asynergie est nette dans les essais de passage de la position couchée à la position assise. Cette maladresse dépasse de loin les limites physiologiques en rapport avec une maturation motrice non achevée à l'âge de l'enfant.

L'élocution est normale. Il n'existe pas de dysarthrie.

Il existe, d'autre part, un certain nombre de signes négatifs:

- la force musculaire est normale à l'étude de la force segmentaire, autant qu'il est possible de l'affirmer à l'âge de l'enfant.

- Il n'existe aucune symptomatologie extra-pyramidale.

- Les réflexes ostéotendineux sont tous présents, symétriques.

- les réflexes cutanés plantaires sont indifférents

- les cutanés abdominaux sont présents.

- les sensibilités superficielle et profonde paraissent normales.

- il n'y a pas de nystagmus

- il n'existe aucune atteinte des paires crâniennes

- les mouvements oculaires sont normaux. On n'observe pas le phénomène de la contraversion oculaire. Il n'existe pas de téléangectasies.

Au terme de cet examen neurologique on peut conclure à
l'existence d'un grand syndrome cérébelleux statique et cinétique, isolé.

- Sur le plan du développement psychomoteur les conclusions du test pratiqué (Borel-Maisonny) ont été les suivantes :

"Vu l'impossibilité pour l'enfant de tenir sa tête, certaines épreuves n'ont pas été possibles. Mais sur les dix restantes on obtient un niveau d'environ 2 ans (pour un âge réel de 2 ans 4 mois) avec des résultats assez homogènes. Compte-tenu du gros handicap moteur il est très probable qu'elle a un niveau normal".

Examens complémentaires :

- examens sanguins

. Hémogramme : globules rouges : 4.210.000

valeur globulaire : 0,90

globules blancs : 6.600

Polys neutro : 51 %

eosino : 1 %

baso : 1 %

lymphocytes : 42 %

monocytes : 3 %

. Glycémie : 0,78 g/l

. Calcémie : 95 mg/l

. Phosphorémie : 65 mg/l

. Magnesémie : 21 mg/l

- Fond d'oeil : normal

- Liquide céphalo-rachidien : liquide clair

un élément par mm³

albumine : 0,22 g/l

glucose : 0,47 g/l

B.W. : négatif.

- radios du crâne normales
- radio thoracique : normale

-Encéphalographie gazeuse ; dilatation importante du 4e ventricule et des citernes de la base faisant évoquer une atrophie cérébelleuse.

- Examen électrique musculaire (Dr. DAMAMME):

Electrodiagnostic : la stimulation galvanique des muscles quadriceps droit et deltoïde gauche donne des réponses vives avec conservation de l'excitabilité par les chocs brefs.

Electromyogramme : dans les muscles explorés le tracé de contraction volontaire est difficilement interprétable car l'enfant ne faisait pratiquement pas d'effort. Les tracés obtenus ont tendance à la synchronisation pour l'effort déployé.

Conclusion : sur ces données on ne peut qu'éliminer l'existence d'un syndrome neurogène.

Evolution :

L'enfant est restée hospitalisée un an à l'Hôpital Raymond Poincaré.

Durant cette année il n'y a eu ni amélioration, ni aggravation du syndrome cérébelleux. Des progrès ont certes été obtenus par la rééducation, mais grâce à une meilleure utilisation des possibilités existantes.

En novembre 1965 l'enfant a eu la varicelle, sans aucune complication.

En février 1966 elle contracte la rougeole au cours d'une épidémie. Au 3e jour d'évolution elle décède d'une laryngite d'apparition brutale et foudroyante.

Examen anatomo-pathologique :

A - Système nerveux :

1 - Examen macroscopique :

Le cerveau est d'aspect normal et il n'a pas été relevé d'anomalies morphologiques hémisphériques. Les bulbes olfactifs sont présents et les formations hippocampiques sont également normales.

Le cervelet, par contre, frappe par son petit volume et l'aspect gracile des lamelles cérébelleuses. Cependant, la disposition générale de l'organe est normale et seul le contraste entre son volume réduit et celui du cerveau paraît anormal.

A la coupe, il n'a pas été constaté d'anomalies macroscopiques sur les tranches cérébrales hémisphériques.

Il existe une dilatation modérée du 4^e ventricule qui paraît plus importante dans sa 1/2 supérieure. Les lamelles cérébelleuses sont extrêmement grêles, mais paraissent normalement disposées. Elles présentent une morphologie singulière caractérisée par une atrophie considérable du ruban cortical dont la teinte est uniformément brunâtre et où l'on ne distingue plus l'aspect habituel de la couche des grains. L'axe blanc des lamelles paraît réduit de volume. L'album cérébelleux, sur la coupe horizontale passant par la protubérance basse, est de volume normal ainsi que les pédoncules cérébelleux moyens.

2 - Examen microscopique

(Coupes verticofrontales hémisphériques intéressant les noyaux gris à droite et à gauche, coupes horizontales du tronc cérébral aux divers étages avec le cervelet, coupes verticales de la partie inférieure des hémisphères cérébelleux. Inclusion en cellofline ; colorations par l'hématéine-

éosine , les techniques de Loyez et de Nissl. Divers fragments corticaux hémisphériques et cérébelleux ont été étudiés en congélation ou inclus en paraffine ; coloration hématéine-éosine, PAS, Soudan Noir, Sharlach, Bielchowsky, Hortega-lithiné).

1 - Les lésions principales affectent le cervelet. Elles consistent en une atrophie diffuse de la couche des grains qui intéresse de manière égale les diverses formations cérébelleuses hémisphériques, vermiennes, flocculonodulaires.

La quasi-totalité des grains a disparu et seule persiste une étroite ligne avec de rares formations granuleuses éparses au-dessous de la couche des cellules de Purkinje séparant couche moléculaire et axe blanc. D'assez nombreuses cellules de Golgi sont encore visibles. Une légère prolifération gliale accompagne ces lésions. Aucune substance anormale n'est visible sur les diverses colorations à ce niveau.

Les cellules de Purkinje sont relativement conservées numériquement. Au niveau de certaines lamelles elles sont disposées de manière régulière, mais de-ci de-là, quelques éléments cellulaires ont disparu et des espaces vides plus ou moins étendus sont parfois visibles. Dans l'ensemble cependant la disparition de ces formations cellulaires reste très modeste. Le corps cellulaire est en général normal avec des corps de Nissl réguliers et des noyaux normaux. Le Soudan noir, le Scharlach, le PAS n'imprègnent à ce niveau aucun produit de stockage particulier.

En d'autres zones, les cellules de Purkinje sont plus irrégulièrement disposées, certaines siègent dans la couche moléculaire, d'autres sont disposées sur plusieurs rangs, d'autres enfin n'ont plus leur disposition perpendiculaire à la périphérie et sont plus ou moins allongées transversalement ou obliquement.

Dans l'ensemble, les dendrites sont épars et grossièrement dessinés, dépourvus de ramifications secondaires et tertiaires, souvent volumineux. Certains sont à leur extrémité, dans la couche moléculaire, renflés en dilatations souvent aussi volumineuses que la cellule de Purkinje elle-même. Ces dilatations ont divers aspects. Elles peuvent réaliser des images en broussaille envoyant des ramifications dans toutes les directions, ou prendre un aspect arrondi ou ovalaire en massue sans ramification. Si ces images paraissent parfois isolées dans la couche moléculaire, leurs connexions avec les dendrites purkinjiens sont très souvent faciles à préciser.

Les axones des cellules de Purkinje sont bien visibles et quelques uns présentent des dilatations fusiformes en torpille près de leur origine.

La couche moléculaire est amincie. Elle est le siège, à sa partie profonde, d'une prolifération modérée, mais indiscutable de la glie de Bergman.

Quelques cellules étoilées externes et la plupart des cellules à panier sont présentes. Le système des fibres tangentielles s'imprègne assez bien au Bielchowsky, réalisant parfois un aspect en rideau tel que le décrit NORMAN. Certaines corbeilles sont vides d'autres entourent normalement les cellules de Purkinje. Les fibres parallèles par contre ont totalement disparu. Les fibres grimpantes sont en général assez bien visibles. Par contre, la majorité des fibres moussues paraissent avoir disparu au niveau de la couche des grains atrophique.

L'axe blanc des lamelles cérébelleuses est réduit de volume, mais paraît normalement myélinisé, une gliose modérée est visible à la partie la plus externe.

L'album cérébelleux, les noyaux dentelés, les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs sont normaux.

2 - Les autres formations nerveuses ne présentent que très peu d'altérations

a - Dans la moëlle, une pâleur très modérée des faisceaux spino-cérébelleux est à signaler, mais il est difficile de dire si elle est due à une fixation formolée intempestive ou à une démyélinisation qui n'apparaît que très discrète.

L'axe gris est normal.

b - Dans le tronc cérébral, il n'a pas été relevé d'anomalies; les olives bulbaires, les noyaux des nerfs crâniens, les noyaux du pont, le locus niger sont normaux.

c - Les formations grises de la base, noyau caudé, putamen, pallidum, thalamus, corps de Luys, ne présentent pas d'altérations.

d - Le cortex cérébral est également normal et il n'a pas été relevé d'anomalies cytoarchitectoniques particulières.

Dans la substance blanche, notamment du lobe temporal, il convient de signaler une dilatation veineuse modérée, probablement en rapport avec les processus terminaux.

En conclusion, les lésions consistent en une atrophie cérébelleuse diffuse particulière par la disparition élective et considérable de la couche des grains. Les cellules de Purkinje sont pour la plupart respectées et ne présentent que des anomalies de disposition et des altérations dendritiques. Ces deux aspects sont caractéristiques de l'atrophie de la couche des grains décrite par NORMAN.

B - Examen viscéral :

1 - Examen macroscopique :

La rate pèse 60 g, elle est congestive

Le rein droit pèse 50 g, le gauche 50 g

Poumons : gauche 80 g, droit 110 g ; ils sont oedémateux

Le coeur pèse 100 g

Adénite mésentérique très importante.

Estomac et intestins : rien à signaler

Trachée, grosses bronches sont remplies de mousse rose

le coeur est normal.

2 - Examen microscopique (Dr. VILDE - Laboratoire du Pr. NEZELOFF)

Les prélèvements histologiques ont intéressé le coeur au niveau duquel on voit un thrombus veineux, dont il est difficile de dire s'il est anté ou post-mortem. Le myocarde est tout à fait normal.

Le rein est normal, de même que le pancréas et la surrénale.

Le foie est le siège d'une stéatose très discrète.

Au niveau du poumon, on observe des lésions très variées.

Tantôt il s'agit d'alvéolite oedémateuse avec congestion vasculaire importante, tantôt les alvéoles sont absolument sains , mais les lésions sont intra et péri-bronchiques. On observe dans les bronches des éléments inflammatoires, plus souvent mononuclées que plurinuclées avec des macrophages et un infiltrat lymphoïde péribronchique. Il n'a pas été vu de cellule géante au niveau de ces lésions bronchiques.

Les adénites mésentériques mentionnées à l'examen ne présentent pas non plus d'infiltration de cellules géantes. Ces ganglions sont volumineux, ils sont le siège d'une hyperplasie réticulaire et la disposition habituelle des follicules corticaux est conservée.

De même la rate , présente une hyperplasie réticulaire sous forme d'îlots qui centrent les corpuscules malpighiens, mais il n'y a, là encore, aucune lésion caractéristique.

Etude de la famille :

Cette étude revêt une grande importance car la soeur aînée d'Annick BER... a été hospitalisée en même temps qu'elle pour une symptomatologie clinique présentant de grandes similitudes avec celle de sa soeur, mais comportant certains points particuliers notamment l'existence de crises épileptiques. Nous rapporterons donc le cas de cette enfant qui a été suivie dans le service du Pr. M. GOULON du 14 février 1965 au 7 février 1967 et est actuellement en vie :

. BER... Viviane, soeur aînée du cas n° 1
née le 19 novembre 1959.

Antécédents personnels :

La grossesse paraît avoir été normale. La seule prise médicale pendant la grossesse est l'injection à 6 reprises, au 2e mois de la grossesse, d'ester diméthyl-carbonique du méthyl-sulfate du triméthyl-3 hydroxyphényl ammonium (Prostigmine). Les mouvements de l'enfant durant la grossesse ont paru normaux à la mère ; ils ont, en tout cas, été identiques durant les deux grossesses (mais il est à noter que la mère n'a jamais mené à terme la grossesse d'un enfant normal qui servirait de point de comparaison).

L'accouchement s'est fait à terme et sans incident.

L'enfant pesait 3 kg 600 à la naissance et a crié immédiatement.

Ses antécédents pathologiques comportent :

- une coqueluche sans incidents
- une varicelle sans incidents
- des angines fréquentes
- des épisodes diarrhéiques fréquents.

Histoire de l'affection ayant justifié l'hospitalisation :

Cette histoire ressemble point par point à celle de la jeune soeur. L'enfant a toujours été trop calme. C'est vers ses 5 mois également que les parents se sont inquiétés car l'enfant ne tenait pas sa tête et était extrêmement hypotonique. Elle ne s'est tenue assise qu'à 14 mois et se tenait alors voûtée, la tête retombant en avant. Elle ne s'est tenue debout et avec appui qu'à 17 mois. Elle n'a jamais marché seule et ne marche à 4 pattes que depuis l'âge de 4 ans. Enfin les parents ont noté l'existence d'oscillations des membres supérieurs quand l'enfant cherchait à saisir un objet.

Examen à l'entrée à l'hôpital Raymond Poincaré :

L'enfant est alors âgée de 5 ans 3 mois. Elle est en bon état trophique. Son développement pondéro-statural est un peu en-dessous de la moyenne : elle mesure 101 cm (se situant dans la deuxième déviation standard en-dessous de la moyenne pour son âge). Son poids est de 14 kg, correspondant sensiblement à la moyenne pour sa taille. Son périmètre crânien est de 51 cm (se situant aussi dans la première déviation standard en plus, par rapport à la taille).

On ne note pas de dysmorphie en dehors d'une syndactylie des 2e et 3e orteils des 2 pieds.

L'examen, en dehors de l'examen du système nerveux, est normal : coeur et poumons sont normaux. Il n'existe pas d'hépatosplénomégalie.

L'examen neurologique montre un certain nombre d'anomalies (un film a été pris que l'on peut consulter dans le service du Pr. M. GOULON).

- l'hypotonie est, comme chez sa soeur, considérable, généralisée, symétrique. Il existe une exagération de la passivité.
- statique et équilibre :

L'enfant ne peut tenir debout seule même lorsqu'elle est soutenue il existe une cyphose dorso-lombaire.

Sa tenue en position assise et sa marche sont identiques à celles de sa soeur .

- L'incoordination motrice est moindre que celle de sa soeur. Cependant, il existe, quand l'enfant veut saisir un objet, des hésitations dans le geste. De même il existe une asynergie aux tentatives (sans succès) des passages de la position couchée à la position debout.

- L'élocution est normale.

- Les réflexes ostéo-tendineux sont très difficiles à retrouver : d'un examen à l'autre les résultats varient et les réflexes sont soit absents, soit faibles, ces caractères portant sur tous les réflexes ostéo-tendineux.

Le reste de l'examen neurologique est normal, en dehors d'un strabisme congénital convergent avec limitation de l'abduction des 2 yeux. Il n'y a pas en particulier ni téléangiectasie, ni contraversion oculaire, ni signes extra-pyramidaux.

En conclusion, il existe, comme pour la soeur, un grand syndrome cérébelleux statique et cinétique, à légère prédominance statique.

Le niveau intellectuel de l'enfant a prêté à discussion : le premier test de niveau (test de Borel) fait peu après son entrée dans le service donnait un niveau mental de 60, avec les réserves que comportaient ses difficultés motrices. Les tests suivants faits après rééducation motrice et fréquentation de l'école ont montré un niveau se stabilisant autour de 70-80 et faisant conclure à une débilité légère assez homogène.

Examens complémentaires :Sang : - hémogramme : normal

globules rouges : 4.260.000

Valeur globulaire : 0,90

globules blancs : 8.440

polys neutro. : 69 %

eosino : 7 %

baso : 4 %

lymphocytes : 13 %

monocytes : 7 %

- calcémie : 94 mg/l

- phosphorémie : 62 mg/l

- magnésémie : 22 mg/l

- glycémie : 0,72 g/l

- aldolase sanguine : 1,9 milli-unités/ml
(N : 0,9 à 2,5 m-u/ml)- phosphocréatine kinase : 0,2 milli-unités/ml
(N : jusqu'à 0,72 m-u/ml)

- protides sanguins totaux : 86 g/l

- électrophorèse des protides : albumine : 57 %

globulines $\alpha 1$: 3 % $\alpha 2$: 6 % β : 11 % γ : 23 %- immuno-électrophorèse : augmentation des $\alpha 2$ globulines sans autre anomalie.Urines :3 chromatographies des acides aminés urinaires ont été pratiquées :

l'une d'elles a simplement montré une élimination relativement importante d'acides diamminés, Les deux autres étaient tout à fait normales.

- Examen des fonds d'yeux : normaux
- Examen du liquide céphalo-rachidien :

liquide clair

un élément par mm³

albumine : 0,20 g/l

glucose : 0,50 g/l

globulines : 7 %

B.W. : négatif.

- Examens électriques :

- . des EEG ont été pratiqués. Nous en reparlerons plus loin.
- . examen électrique musculaire (Dr. DAMAMME).

Electrodiagnostic :

La stimulation galvanique des muscles : jambiers antérieurs droit et gauche, quadriceps droit et gauche donne des réponses vives avec conservation de l'excitabilité par les chocs brefs.

Electromyogramme :

Etant donné le manque de coopération de l'enfant les tracés EMG sont difficiles à interpréter.

Dans le quadriceps gauche le tracé semble riche, polyphasique, pour l'effort réalisé.

Conclusion : l'examen électrique permet d'écarter une affection neurogène.

Examens radiologiques :

-Radio du thorax : normale.

- radio du crâne; normale.

- encéphalographie gazeuse fractionnée (12 avril 1965): la grande citerne est large et il existe un aspect de dilatation du 4e ventricule. Il n'existe pas d'autre anomalie et en particulier pas d'autre dilatation ventriculaire nette.

Il est à noter qu'une encéphalographie gazeuse avait déjà été pratiquée 3 ans auparavant (l'enfant étant alors âgée de 2 ans et 3 mois) et qu'elle avait mis en évidence les mêmes anomalies qui ne paraissent donc pas s'aggraver.

- Un examen du caryotype a été pratiqué sur le sang (professeur J. LEJEUNE) : il a montré un caryotype féminin sans anomalie.

Evolution :

Durant son hospitalisation l'enfant a contracté la rougeole en même temps que sa soeur. L'évolution s'est faite de façon bénigne.

Sur le plan neurologique le syndrome cérébelleux suivi durant 2 ans (lors de l'hospitalisation, puis en consultation) ne s'est pas aggravé. Les possibilités motrices de l'enfant se sont même améliorées. On peut penser que ces progrès ont été possibles grâce à la maturation psychique et à la rééducation motrice qui a permis à l'enfant d'utiliser ses possibilités au maximum et d'obtenir un meilleur contrôle de ses mouvements. Il faudrait aussi faire la part de l'évolution physiologique de la motricité de l'enfant, en rappelant que le tout jeune enfant normal présente des signes d'immaturation cérébelleuse qui régressent peu à peu et que, par exemple, l'épreuve des marionnettes est encore très imparfaitement exécutée à l'âge de 7 ans et qu'il serait imprudent de donner une signification absolue à une "adiadococinésie" isolée. L'examen neurologique pratiqué après 2 ans d'évolution, l'enfant ayant alors 7 ans 3 mois, a montré la persistance d'une hypotonie et d'une passivité considérable. A la station debout une grande ataxie avec danse des tendons persiste, identique. En position assise l'enfant se tient toujours voûtée, la tête retombant en avant, mais elle est capable de se redresser sur ordre. Il en est de même de l'asynergie : l'enfant est incapable de passer seule de la position assise à la position couchée ou inversement. Elle peut cependant

s'asseoir seule en se tournant sur le côté. De gros progrès ont été réalisés sur le plan cinétique : lors de l'épreuve doigt sur le nez, on constate quelques oscillations discrètes à gauche; l'épreuve est normale à droite (l'enfant est droitière) . L'enfant porte un verre à la bouche sans tremblement, d'une seule main. Il n'y a plus d'adiadococinésie à l'épreuve des marionnettes. Enfin la malade est maintenant capable de marcher seule, sans canne, à condition de porter des chaussures orthopédiques. La marche reste lente et oscillante avec tendance à la chute au bout de quelques pas.

A l'inverse des faits observés chez la soeur, l'évolution neurologique a été marquée par l'existence de manifestations épileptiques. Un électroencéphalogramme systématique pratiqué à l'entrée de la malade, avait montré la présence de pointes ondes généralisées dans l'endormissement et l'éveil, sans aucune symptomatologie clinique. Un mois plus tard, à l'âge de 5 ans 4 mois, l'enfant a présenté, au cours d'un épisode grippal évoluant depuis 2 jours, une crise comitiale généralisée alors que la température était à 38° 5 au moment de la crise. Les jours suivants ont été notées de courtes pertes de conscience sans clonies. L'enfant a été mise sous traitement continu gardénalique. Les crises ne se sont pas reproduites. Les électro-encéphalogrammes pratiqués par la suite ont montré la persistance de pointes ondes généralisées à l'éveil.

Au total, la soeur aînée de notre cas n° 1 atteint d'atrophie congénitale de la couche des grains du cervelet, est atteinte d'un syndrome cérébelleux cliniquement identique à celui de sa soeur, mais également d'une épilepsie peu sévère, et d'une débilité mentale discrète.

. Parents :

Il n'existe aucune consanguinité entre les parents.

La mère est née en 1943 et est originaire de Seine et Marne.

C'est la cinquième enfant d'une fratrie de 8 dans laquelle le 6e enfant est décédé à l'âge de 18 mois au cours d'une rougeole.

Il n'y a pas d'autre antécédent pathologique connu dans la famille de la mère.

Le père est né en 1934 et est originaire de Paris. Il faut noter dans ses antécédents, l'existence de crises convulsives vers l'âge de 4-5 ans, qui ne se sont pas reproduites par la suite, alors qu'il n'est sous aucun traitement spécifique. Il est l'ainé de 2 enfants. Leur père a subi une intervention neuro-chirurgicale pour néoformation intra-crânienne. Leur mère est bien portante, mais son frère jumeau a une fille née en 1951 qui présente un très gros retard mental sans, semble-t-il de syndrome cérébelleux (enfant non examiné).

oOo

Cas n° 2 :

BEL... jeanine.

Nous remercions vivement le Pr. MICHAUX, et le Dr. J.E. GRUNER de nous avoir permis d'utiliser leur observation étudiée et présentée à la Société de Neurologie le 12 avril 1945 avec le Dr. I. BERTRAND. Nous avons pu à nouveau examiner personnellement les documents anatomo-pathologiques de ce cas, conservé au laboratoire de neuro-pathologie "Charles Foix" à l'hôpital de la Salpêtrière et comparer les lésions cérébelleuses à celles de notre première observation.

Etude clinique :

Nous nous permettons de citer l'observation clinique (Rev. Neurol. 1945, 77, n° 5, 6 : 140-141).

"Née à terme, à 8 mois déjà ses jambes paraissent atrophiées ; n'apprend ni à parler, ni à marcher. Lorsqu'elle est admise à la Salpêtrière en 1931, âgée de 3 ans, c'est une idiote réduite à une vie entièrement végétative : inerte, impotente, flasque, incontinente. En 1937 crises convulsives, quadriplégie en flexion ; signe de Babinski à gauche. En avril 1943, raideur généralisée, vomissements, constipation absolue, fièvre à 39°. Mort au bout de 3 semaines, à l'âge de 15 ans".

Examen anatomo-pathologique du système nerveux :

1 - Examen macroscopique :

Le cerveau était de très petite taille (780 g) avec des méninges molles, épaissies et blanchâtres, des circonvolutions normales et des sillons peu élargis . Le cervelet miniature était réduit au 1/4 du volume normal avec des lamelles grêles mais non atrophiées et sans prédominance latérale.

2 - Examen microscopique :

(inclusion en celloidine, colorations Nissl, Loyez ; congélation pour Bielchowsky et Holzer ; coloration au rouge Sharlach).

1 - Les lésions prédominent sur le cervelet et consistent en une disparition totale de la couche des grains dont aucun élément n'est plus visible. Ces lésions sont uniformes et portent sur l'ensemble des formations cérébelleuses. Elles s'accompagnent d'une gliose très discrète. Les cellules de Golgi sont diminuées en nombre.

Les cellules de Purkinje sont irrégulièrement touchées, mais dans l'ensemble paraissent relativement plus nombreuses que dans le cas précédent et sont assez régulièrement réparties. Toutefois, dans certaines lamelles, elles sont anormalement disposées, parfois sur plusieurs rangs superposés. Il existe quelques cellules ectopiques détachées des autres dans la couche moléculaire.

Les corps cellulaires apparaissent de forme variable, arrondie, en fuseau allongé avec parfois une orientation irrégulière du grand axe cellulaire. Le cytoplasme se colore le plus souvent normalement et les noyaux sont normaux. Les extrémités dendritiques, dans la couche moléculaire sont assez souvent dilatées, fusiformes, en massues, ou irrégulières.

Les cylindraxes sont bien visibles et ne présentent que très rarement des dilatations en torpilles.

La couche moléculaire est d'épaisseur souvent extrêmement réduite, de manière plus intense que dans l'observation précédente, mais souvent ne présente que peu d'anomalies, en dehors des aspects dendritiques anormaux précédemment décrits. La gliose y est moins marquée que dans l'observation BER ...

Les fibres parallèles ont complètement disparu ; quant aux fibres tangentielles si elles sont assez souvent visibles, réalisant des images en rideau, elles paraissent moins abondantes que dans le cas précédent. Il en est de même des corbeilles qui souvent sont irrégulièrement dessinées. Les fibres grimpantes sont visibles, les fibres moussues sont absentes.

Le Scharlach n'imprègne aucun produit de stockage anormal.

L'axe blanc ne présente que des altérations minimales et se colore normalement par les colorations myéliniques. Une gliose fibrillaire modérée est visible au Holzer en périphérie.

L'album cérébelleux est normal et les noyaux dentelés, les noyaux du toit, ne présentent pas d'anomalies.

2 - Les hémisphères cérébraux sont le siège de lésions beaucoup plus discrètes

Dans le cortex cérébral, il existe cependant une dépopulation neuronale légère sous forme de déserts cellulaires notamment dans la

troisième couche avec gliose discrète au Holzer. Ces lésions modérées sont diffuses et intéressent notamment les régions pariétales et frontales.

La substance blanche ne présente pas de lésions significatives. Une dilatation veineuse terminale est observée.

Les noyaux gris sont normaux ainsi que l'hypothalamus.

3 - Dans le tronc cérébral, on n'observe que des altérations modérées. Les pédoncules cérébelleux sont normaux.

A l'étage pédonculaire, la commissure de Werneking est de taille normale. Le Locus Niger est assez peu pigmenté, mais ne présente pas d'anomalies cellulaires importantes. Le Locus coeruleus est normal.

Les noyaux du Pont sont normaux et les fibres ponto-cérébelleuses ne présentent pas d'altérations.

Les olives bulbaires sont également normales. Dans les noyaux vestibulaires quelques images de chromatolyse sont visibles. Il existe une pâleur très modérée des deux pyramides.

La moelle ne présente pas d'anomalies significatives.



Fig. 1 - Cas 1 - Coupe horizontale passant par le 1/3 supérieur de la protubérance et le vermis cérébelleux. Cervelet de petite taille. Aspect gracile des lamelles cérébelleuses. Dilatation du 4e ventricule. Volume normal de la protubérance.



Fig. 2 - Cas 1 - Coupe horizontale passant par le 1/3 moyen de la protubérance (col de Loyez). Volume et aspects normaux de la protubérance, des pédoncules cérébelleux moyens et des noyaux dentelés. Amincissement des lamelles cérébelleuses de teinte uniforme en raison de la disparition totale de la couche granuleuse.



Fig. 3 - Cas 1 - Lamelles cérébelleuses. Coloration de Loyez (Gx). Axes blancs normalement myélinisés. Absence complète de la couche des grains entre ces derniers et la couche des cellules de Purkinje. Couche moléculaire irrégulièrement amincie.



Fig. 4 - Cas 1 - Lamelles cérébelleuses. Coloration de Nissl (G x 25). Absence complète d'éléments granulaires. Du point de vue cytoarchitectural nous voyons certaines cellules de Purkinje. Gliose de la partie interne de la couche moléculaire et prolifération de la glie de Bergmann.

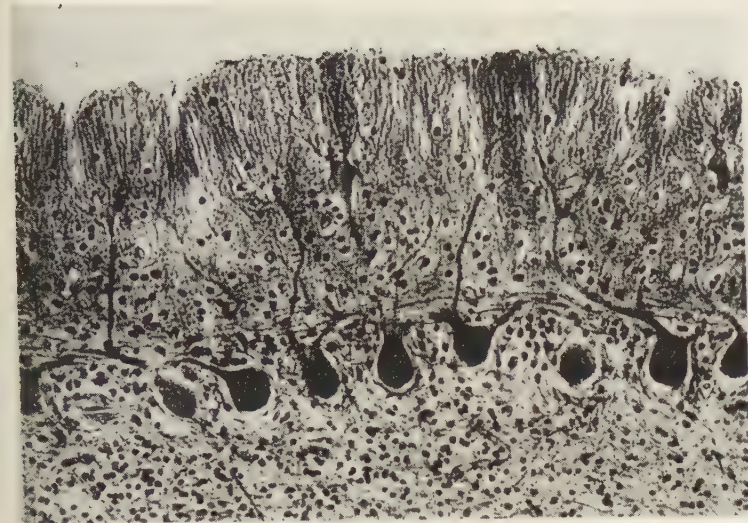


Fig. 5 - Cas 1 - Col de Bielchowsky (G x 64). Cellules de Purkinje respectées. Prolongements dendritiques courts et épais. Atrophie des grains, aspect normal des fibres tangentiels.

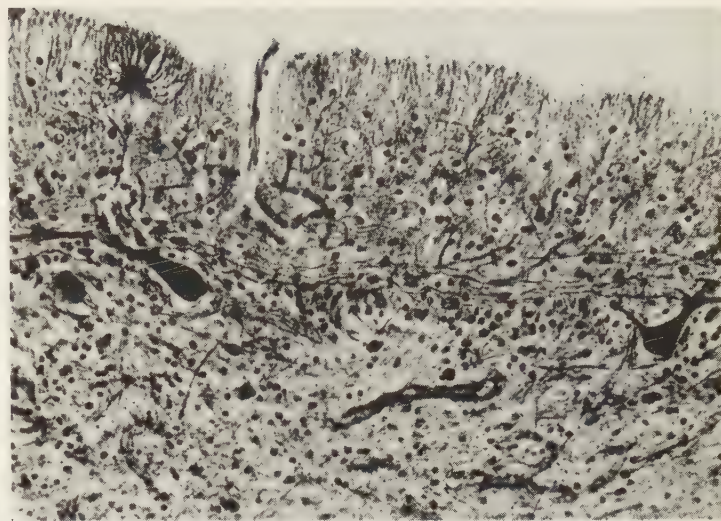


Fig. 6 - Cas 1 - Col de Bielchowsky (G x 64). Cellules de Purkinje disposées anarchiquement. Fibres parallèles normales. Gliose de la couche moléculaire. Tuméfaction dendritique avec aspect chevelu près de la périphérie.

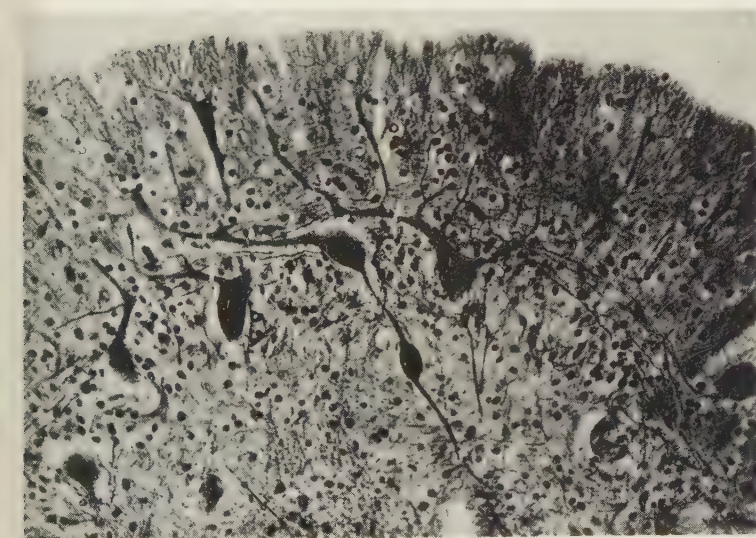


Fig. 7 - Cas 1 - Col de Bielchowsky (G x 64). Atrophie des grains. Fibres parallèles normales. Epaississement dendritique des cellules de Purkinje et dilatation axonale en torpille.

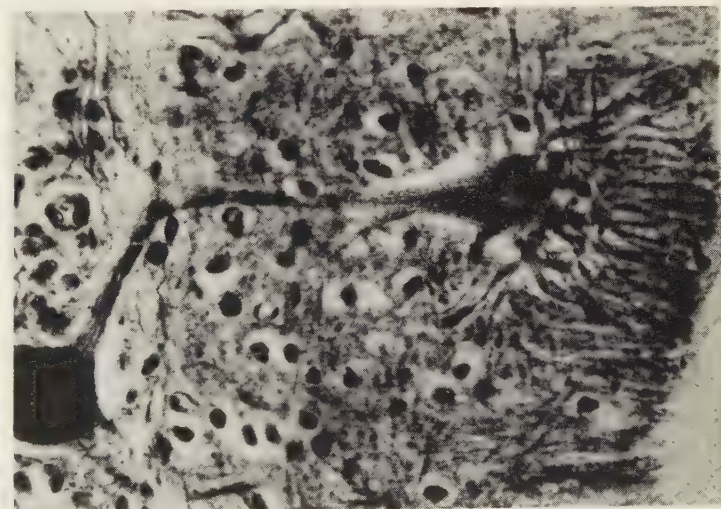


Fig. 8 - Cas 1 - Col de Bielchowsky (G x 160) - Tuméfaction dendritique avec prolongements épineux (image en cactus).



Fig. 9 - Cas 1 - Moëlle, Col de Loyez. Aspect normal des cordons latéraux et postérieurs. Volume normal de l'axe gris.

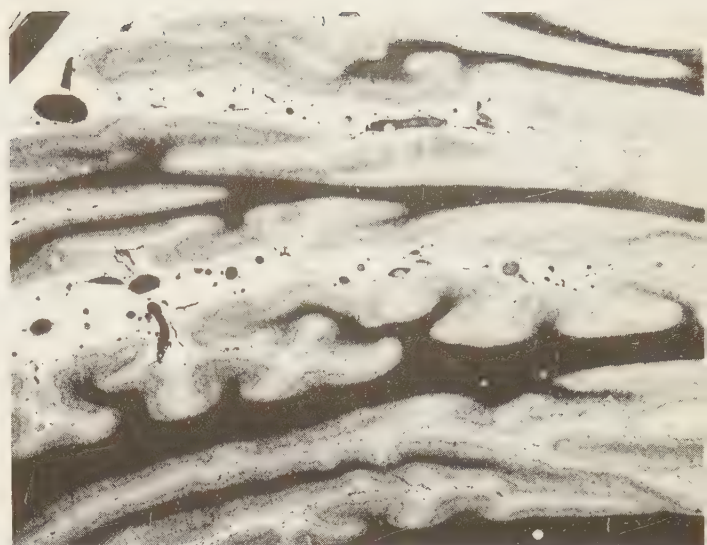


Fig. 10 - Cas 2 - Lamelles cérébelleuses, Colorations de Loyez. Axes blancs normalement myélinisés. Aspect uniforme du ruban cortical dû à l'atrophie de la couche des grains.



Fig. 11 - Cas 2 - Lamelle cérébelleuse, Col de Nissl. (G x 25). Atrophie complète des grains. Respect des cellules de Purkinje avec quelques éléments atrophiques ou disposés irrégulièrement. Gliose de la partie interne de la couche moléculaire.

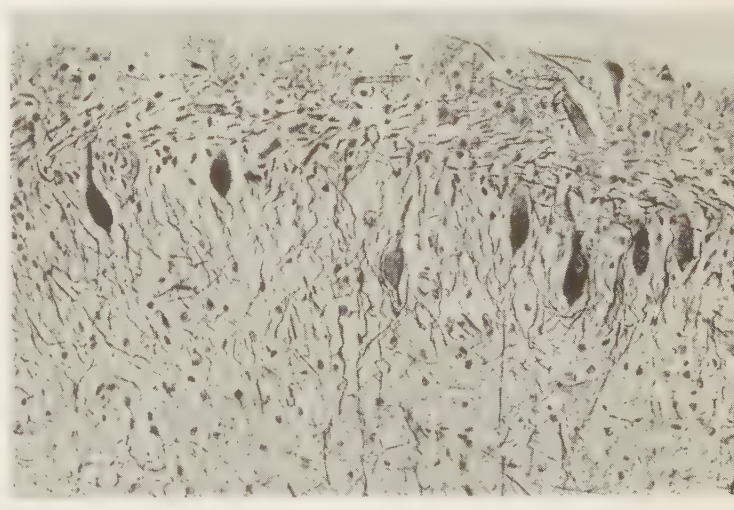


Fig. 12 - Cas 2 - Lamelle cérébelleuse, Col de Bielchowsky (G x 64). Amincissement de la couche moléculaire. Disposition en rideau des fibres en corbeille. Dilatation en torpille d'un axone. Atrophie complète des grains.

B - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Les observations d'atrophie congénitale de la couche des grains actuellement connues ont toutes été publiées à l'étranger et aucun cas n'est signalé dans la littérature médicale de langue française. Elles sont d'autre part, rares, puisque nous n'en avons retrouvé que six pour lesquelles le diagnostic ne fait pas de doute. C'est pourquoi nous avons pu donner de chacune d'elles un résumé. Nous avons classé les observations de la façon suivante :

1 - Certains cas, publiés comme atrophie congénitale de la couche des grains sont indiscutables car rappelant exactement le type anatomo-clinique décrit par NORMAN R.M. en 1940.

2 - D'autres cas, auxquels il est fait référence dans les publications sont, en fait, discutables en raison de données anatomo-cliniques discordantes ou insuffisantes.

3 - Enfin, certains cas sont publiés comme atrophie congénitale du type Norman et sont, en fait à éliminer ; nous verrons pourquoi .

1 - Cas indiscutables d'atrophie congénitale de la couche des grains (6 cas)

Nous avons inclus dans cette première rubrique, outre les 2 cas princeps de Norman, 4 cas rappelant de très près ces derniers, car ils comportent comme eux une atrophie cérébelleuse corticale avec atteinte prépondérante de la couche des grains et lésions associées des autres éléments

de l'écorce identiques. Ils ont fait l'objet d'une étude neuro-anatomique complète et le diagnostic de lipidose cérébrale a été formellement éliminé.

a - Cas 1 de NORMAN : sexe masculin

1 - Antécédents familiaux :

Les parents ne sont pas consanguins

La fratrie comporte 7 enfants dont 2 seulement sont normaux, le propositus étant le 3e enfant de la fratrie.

- le premier enfant est atteint de surdité

- le deuxième est normal

- le quatrième, de sexe masculin est mort à l'âge de 13 mois à la suite de convulsions. Aucune anomalie n'avait été notée auparavant.

- le cinquième enfant, de sexe féminin est atteint d'un retard mental (QI : 60 au test de Binet-Terman), de crises convulsives, de spasticité et d'un syndrome cérébelleux très probable avec ataxie et incoordination motrice.

- le 6e enfant est normal.

- le 7e , un garçon, est atteint d'une débilité mentale et d'une ataxie.

2 - Histoire de la maladie :

Un retard mental a été constaté pour la première fois quand l'enfant avait un an. Le début de la marche se situe à l'âge de 5 ans et la marche est toujours restée instable. L'acquisition du langage, également tardive, a débuté à la même date et l'élocution est toujours restée défectueuse.

3 - Premier examen clinique :

Il a été pratiqué à l'âge de 13 ans. Il existait alors :

- un retard pondéro-statural

- une microcéphalie

L'enfant avait un retard mental très important avec un QI voisin de 20 (âge mental de 3 ans).

L'examen neurologique montrait une marche ataxique . Compte tenu d'une diminution de la vision en rapport avec une cataracte bilatérale, il ne paraissait pas y avoir de gros troubles de la coordination.

4 - Evolution :

Le syndrome cérébelleux a été évolutif et s'est régulièrement aggravé.

Un an après le premier examen, un tremblement des membres inférieurs ainsi que des réflexes rotuliens pendulaires étaient apparus.

Quatre ans après, l'ataxie s'était aggravée et il existait un tremblement intentionnel. Un an plus tard le malade était incapable de marcher.

5 - Décès :

A l'âge de 20 ans de tuberculose pulmonaire.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a) - Examen macroscopique :

Le poids total de l'encéphale est de 853 kg.

Le cervelet est anormalement petit comparé à l'ensemble. Son poids avec le tronc cérébral est de 61 g.

b) - Examen microscopique :

1)- Cervelet

- les lésions prédominent au niveau des hémisphères cérébelleux, hormis le flocculus, et de la partie supérieure du vermis.

- la lésion principale consiste en une disparition complète ou presque complète des grains. Il y a disparition des fibres parallèles.

- la couche moléculaire est très réduite en épaisseur. Il y a disparition des petites cellules.

- les cellules de Purkinje sont en nombre proportionnel aux circonvolutions. Elles sont de taille normale avec un cytoplasme normal. En revanche, elles présentent deux types d'anomalies :

. il existe des hétérotopies avec présence de cellules de Purkinje dans la couche moléculaire.

. d'autre part il existe des anomalies morphologiques des cellules de Purkinje hétérotopiques : les corps cellulaires sont fusiformes ou effilés en cornue ; les dendrites sont déformés et donnent des images en "club" ou en brousaille ; les axones ont une direction normale mais présentent de nombreux renflements en torpille .

A la partie la plus inférieure (ou interne) de la couche moléculaire, au-dessous des cellules de Purkinje hétérotopiques existe un important faisceau de fibres transversales d'où partent des rameaux descendants se disposant en "rideau" à la place où existent normalement des corbeilles. Il n'y a pas d'aspect de corbeille vide.

- La substance blanche du cervelet est remarquablement myélinisée. Mais il existe une réduction du nombre des fibres par rapport à ce que l'on note chez un individu normal.

- La glie montre des altérations, sous forme d'une prolifération de la glie de Bergman et d'une gliose fibrillaire diffuse à tous les niveaux du cortex, de l'axe blanc et de l'album cérébelleux.

La coloration au rouge Scharlach ne montre pas de lipides anormaux dans les cellules de Purkinje.

- Les régions les moins atteintes du cervelet, c'est à dire le vermis inférieur et les flocculus, sont, macroscopiquement moins diminuées de volume et microscopiquement la couche des grains est bien formée et les cellules de Purkinje sont normales à certains niveaux. Une couche granulaire externe est parfois notée.

- Les noyaux dentelés ne montrent pas d'autres anomalies qu'une gliose fibrillaire.

2) - Reste du système nerveux :

a. Tronc cérébral:

pédoncules cérébraux : normaux

protubérance : discrète gliose fibrillaire diffuse

Bulbe : les cellules nerveuses des olives bulbaires sont rapetissées et contiennent des dépôts lipochromes. Il existe une gliose dense au niveau des olives et de la région périépendymaire.

b. Moelle : la moelle cervicale a été examinée et est normale.

c. Cerveau :

- cortex : les neurones sont de petite taille et disposés irrégulièrement, surtout au niveau de la 3e couche.

- les noyaux gris centraux sont normaux.

b - Cas n° 2 de NORMAN : sexe masculin

1 - Antécédents familiaux :

Les parents sont bien portants. Il n'est pas fait mention d'une consanguinité.

La fratrie comporte 6 enfants dont 4 sont normaux, le propositus étant le second enfant de la fratrie.

Le 3e enfant paraît avoir été atteint du même type d'affection cérébelleuse, non évolutive et d'un retard mental important.

2 - Histoire de la maladie.

Un retard mental a été suspecté dès la première enfance. Le début de la marche se situe à l'âge de 5 ans et la marche est toujours restée instable. L'acquisition du langage a commencé à la même date et l'élocution est toujours restée défectueuse.

3 - Premier examen clinique :

Il a été pratiqué à l'âge de 38 ans.

Il existait alors :

- un retard pondéro-statural
- une microcéphalie

Le retard mental était considérable, l'âge mental étant évalué à 5 ans 9 mois pour un âge réel de 38 ans.

L'examen neurologique mettait en évidence une démarche ataxique et une dysmétrie au membre supérieur droit . De plus, il existait un syndrome pyramidal droit (réflexes ostéo-tendineux exagérés et cutané plantaire en extension).

4 - Evolution

Il n'est pas fait mention de l'évolutivité du syndrome cérébelleux.

5 - Décès : à l'âge de 44 ans de tuberculose pulmonaire.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique

Le poids total de l'encéphale est de 928 g.

Le cervelet est anormalement petit, son poids, avec le tronc cérébral étant de 71 g.

Il existe un aspect de méningite tuberculeuse.

b - Examen microscopique :

1) - Cervelet :

- Il y a absence ou importante réduction en nombre des cellules granulaires. Dans les zones où les grains sont encore présents ils ont tendance à se mettre en aggrégats. Il y a disparition des fibres parallèles dans les régions présentant une atrophie granulaire massive.

- la couche moléculaire est mince.

- les cellules de Purkinje sont, par rapport aux grains, relativement conservées. Elles présentent parfois un certain degré de chromatolyse. Il existe également des hétérotopies; les modifications morphologiques existent, mais sont moins marquées que dans le cas n° 1 de Norman. Les corps cellulaires montrent les mêmes déformations, mais les déformations des dendrites sont moins fréquentes. La constatation de dilatation en torpille est rare.

La présence de corbeilles péricellulaires est notée autour des cellules de Purkinje en position normale. Il n'y a pas de corbeille vide. Il n'est pas observé d'aspect en rideau comme dans le cas précédent.

- dans la substance blanche, la myélinisation est plus pauvre que dans le premier cas avec amincissement des fibres myéliniques de l'album cérébelleux.

- il existe une gliose fibrillaire diffuse prédominant pour le cortex dans les régions du cervelet où les grains sont absents ou très réduits, et uniforme au niveau des axes blancs.

- au niveau des noyaux dentelés il n'y a pas de réduction du nombre des neurones, mais ils sont ratatinés, se colorent mal. La gliose fibrillaire, partout présente, prédomine autour des cellules nerveuses .

2)- Reste du système nerveux :

a - Tronc cérébral

Protubérance : elle ne montre pas d'autre anomalie qu'une discrète gliose au niveau des fibres blanches et autour des cellules nerveuses.

Bulbe : il n'est observé aucune anomalie neuronale, il existe une légère gliose au niveau des olives.

b - La moelle n'a pas été examinée

c - Cerveau : cortex : Norman ne signale aucune anomalie en dehors de "minimes irrégularités cellulaires". Il existe des lésions, de type terminal, au niveau de la corne d'Ammon.

Les noyaux gris centraux sont normaux, en dehors d'une gliose dans le thalamus.

c - Cas de Jervis publié en 1950 : sexe féminin

1 - Antécédents familiaux

Les parents d'origine italienne ne sont pas consanguins. La fratrie est constituée de 3 enfants qui paraissent atteints de la même affection. Les deux soeurs de la malade sont en effet atteintes d'un retard mental et d'un syndrome cérébelleux.

2 - Histoire de la maladie :

La grossesse et l'accouchement ont été normaux.

C'est à 6 mois que l'on a noté pour la première fois un retard du développement psycho-moteur.

3 - Premier examen clinique :

Il a été pratiqué quand l'enfant avait deux ans. L'enfant est alors en bon état trophique. L'examen neurologique met en évidence :

- un énorme retard mental avec quotient intellectuel à 20
- une très importante incoordination motrice des membres supérieurs et inférieurs.

- une hypotonie de repos avec apparition d'une hypertonie quand l'enfant est tenue en position debout.

- une diminution des réflexes ostéotendineux.
- un nystagmus dans le regard latéral.
- des réflexes cutanés plantaires en flexion.

4 - Evolution :

Elle n'a été suivie que durant quelques semaines. Il n'y a pas eu de modification du tableau neurologique durant cette période.

5 - Décès : à l'âge de 2 ans, un mois après le premier examen, d'une infection aiguë.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique :

Le poids total de l'encéphale est de 1200 g. L'aspect du cerveau est normal.

Le cervelet est anormalement petit pesant avec le tronc cérébral 62 g. L'atrophie en est diffuse et symétrique.

b - Examen microscopique :

1)- Cervelet

Les lésions prédominent au niveau de la couche des grains.

Les grains sont en nombre extrêmement réduits. En revanche les cellules de Golgi ont un nombre et un aspect normaux.

- La couche moléculaire est moins atteinte, mais elle est plus mince que normalement et le nombre des cellules nerveuses y est réduit.

- Les cellules de Purkinje sont totalement absentes dans quelques lamelles. Dans d'autres elles sont en nombre réduit .

Les cellules de Purkinje ectopiques sont très rares. Il existe des modifications morphologiques ; les corps cellulaires sont déformés : plus grands ou plus petits que normalement ; les noyaux sont ratatinés ; les dendrites ont des déformations en brousaille ; les axones sont souvent renflés en torpilles. La présence de corbeilles est souvent notée autour des cellules de Purkinje ou bien il existe des corbeilles vides.

- L'examen de la substance blanche montre une pauvreté en fibres moussues avec des fibres grimpantes normales. La substance blanche centrale est normalement myélinisée.

- Il existe une gliose : prolifération de la glie de Bergman et gliose astrocytaire marquée au niveau de la couche des grains et de la couche moléculaire. En revanche aucune gliose n'est observée dans l'album cérébelleux.

- Le noyau dentelé montre un nombre normal de neurones avec quelques aspects de chromatolyse.

- Les colorations des graisses ne montrent pas de surcharge lipidique intra-neuronale.

2 - Reste du système nerveux :

- a - Tronc cérébral : l'examen en est normal

- b - moelle : l'examen est normal

- c - cerveau : hémisphères et noyaux gris centraux ne montrent pas d'anomalie.

d - Cas de JERVIS publié en 1954 : sexe féminin

1 - Antécédents familiaux

Les parents non consanguins, sont d'origine italienne. La grand-mère maternelle a été atteinte de démence sénile à l'âge de 70 ans.

La fratrie est constituée de 4 enfants : les 2 aînés sont normaux ; les deux derniers sont deux jumelles très probablement monozygotes qui sont atteintes, cliniquement, de la même affection neurologique. L'une des deux est décédée et a fait l'objet d'une vérification anatomique.

2 - Histoire de la maladie :

La grossesse et l'accouchement ont été normaux.

Le retard mental a été évident dès l'âge de 1 an. L'enfant ne s'est tenue assise qu'à 4 ans et debout à 5 ans.

3 - Premier examen clinique :

Il a été pratiqué à l'âge de 18 ans. Il a mis en évidence :

- une microcéphalie avec un périmètre crânien de 52 cm 5
- un énorme retard mental avec un quotient intellectuel à 20.
- une marche ataxique
- une dysmétrie au niveau des membres supérieurs
- l'absence de signes pyramidaux.

4 - Evolution :

Elle a été suivie pendant 20 ans. Il n'y a eu aucune modification de la symptomatologie cérébelleuse, ni du quotient intellectuel (donc pas de détérioration mentale).

5 - Décès : il a eu lieu à l'âge de 46 ans au cours d'une bronchopneumonie.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique :

Le poids total de l'encéphale est de 980 g. On note au niveau du cerveau une dilatation modérée des ventricules.

Le cervelet est d'un volume très réduit ; il existe une dilatation du quatrième ventricule.

b - Examen microscopique :

1) - Cervelet

Il existe une atrophie des lamelles cérébelleuses sans atteinte de la substance blanche axiale.

- L'atteinte corticale prédomine au niveau de la couche des grains. Il y a une réduction considérable du nombre des grains avec paleur (à la coloration de Nissl) des grains restants. Les fibres parallèles sont absentes.

Les cellules de Golgi sont conservées.

- la couche moléculaire est amincie avec disparition des cellules étoilées externes. En revanche on aperçoit beaucoup de cellules à corbeilles.

- Les cellules de Purkinje sont en nombre un peu diminué. On note des anomalies morphologiques : les noyaux sont souvent pycnotiques et le cytoplasme hyperchrome. Il existe des hérerotopies. Mais surtout les dendrites sont déformés en image de cactus. Sur les axones les dilatations en torpilles sont fréquentes.

Les paniers péri-cellulaires sont présents. Il n'est pas mentionné s'il existe ou non des aspects de corbeilles vides.

- les fibres moussues sont absentes et il est fait mention de "l'absence possible de quelques fibres grimpantes".

- la substance blanche centrale est normale.
- il existe une gliose dans la couche moléculaire et l'axe blanc des lamelles. L'album cérébelleux est normal.
- les colorations spéciales pour les lipides montrent l'absence de toute anomalie.
- le noyau dentelé est normal.

2 - Le reste du système nerveux

a - tronc cérébral : la protubérance est normale. L'examen du bulbe montre une diminution du nombre des neurones dans le segment postéro-médian des olives bulbaires.

b - la moelle est normale

c - cerveau : au niveau du cortex il est noté une diminution généralisée de la taille des neurones. Les noyaux gris centraux sont normaux.

e - Cas de ULE

Dans sa publication de 1952 ULE a parlé de 7 cas. En fait, trois des observations seulement comportent un compte rendu neuro-anatomique et sur ces trois observations une seule peut être considérée avec certitude comme un cas d'atrophie congénitale de la couche des grains : il s'agit du :

Cas I de Ule : sexe masculin

1 - Antécédents familiaux

ils ne sont pas connus

2 - Histoire de la maladie :

Elle n'est pas précisée

3 - Premier examen clinique :

a eu lieu à l'âge de 12 ans. Il est alors noté :

- une microcéphalie, le périmètre crânien étant de 46 cm.
- retard mental considérable avec un quotient intellectuel de 33.
- une démarche ataxique et une incoordination motrice dans les mouvements des membres supérieurs.
- la possibilité (discutable) d'un signe de Babinski bilatéral.

4 - Evolution :

Elle a été suivie pendant 3 ans et il n'a été constaté aucune évolution de l'affection neurologique.

5 - Décès : il a eu lieu à l'âge de 15 ans à la suite d'une pneumopathie.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique :

Le poids total de l'encéphale est de 900 g. L'aspect macroscopique du cerveau est normal.

Le cervelet montre une atrophie considérable de ses lamelles.

b - Examen microscopique :

1 - Cervelet :

Les lésions prédominent au niveau des hémisphères (en dehors des flocculus) et des amygdales.

- dans les régions les plus atteintes il y a absence totale des cellules granulaires et des fibres parallèles. Les cellules de Golgi sont conservées. Dans les régions les moins atteintes il y a diminution du nombre des grains qui prennent une forme irrégulière.

- la couche moléculaire est amincie avec réduction en nombre, voire absence des cellules étoilées externes. Les cellules à corbeille sont mieux conservées.

- les cellules de Purkinje sont relativement conservées : intactes dans les régions les moins atteintes, elles manquent parfois dans la zone où les grains ont pratiquement disparu. Il existe des hétérotopies dans la couche moléculaire. Les corps cellulaires sont anormaux dans les régions les plus atteintes : ratatinés avec noyaux hyperchromes. Les dendrites sont considérablement déformés, leur extrémité étant comparée à une massue, à une boule de piquants. Il n'est pas fait mention de l'état de l'axone.

On ne voit pas de façon nette de corbeilles péricellulaires mais l'aspect en rideau des fibres transversales déjà mentionné par NORMAN.

- il existe une prolifération de la glie de Bergman et une gliose astrocytaire diffuse avec petits nodules gliaux. Cette gliose est, dans le cortex, relativement réduite au niveau du territoire altéré de la couche des grains. Elle est uniforme dans la substance blanche.

- les colorations des graisses ne montrent que çà et là quelques cellules avec granulations lipidiques autour des vaisseaux, mais il n'existe pas de surcharge lipidique neuronale.

2 - Reste du système nerveux :

a - tronc cérébral : il n'existe pas d'anomalie notable.

b - il n'est pas mentionné d'étude de la moelle.

c - au niveau du cortex il est noté une diminution du nombre des neurones, en particulier dans la troisième couche. Au niveau du globus pallidus une paleur et une diminution du nombre des neurones sont signalées.

f - Cas de GROB E. : sexe masculin

1 - Antécédents familiaux :

Les parents ne sont pas consanguins. Il n'y a pas d'antécédents pathologiques chez les ascendants, mais la fratrie comporte 3 enfants, le propositus étant le 3e. Les 2 aînés étaient atteints d'une affection neurologique :

- la première enfant, de sexe féminin, est née par césarienne et a souffert d'anoxie néonatale. Par la suite elle a présenté des convulsions dès l'âge de 2 mois 1/2, un retard psychomoteur. Une microcéphalie et des signes évocateurs d'un syndrome de Rilay-Day complètent le tableau. L'enfant est morte à l'âge de 16 mois. Il n'y a pas eu d'autopsie.

- le second enfant, un garçon, est né également par césarienne. Il n'y a pas eu d'anoxie néonatale apparente. Des convulsions ont débuté à l'âge de 3 mois ; l'enfant avait un retard psychomoteur. Il est mort à 5 mois de broncho-pneumonie ; il n'a pas été pratiqué d'autopsie.

En l'absence de vérification anatomique ; il est impossible d'affirmer que ces deux enfants étaient atteints de la même affection que le 3e enfant de la fratrie.

2 - Histoire de la maladie

En raison d'une diminution du métabolisme basal la mère a été traitée par des extraits thyroïdiens au 8e mois de la grossesse. L'accouchement a eu lieu par césarienne, sous anesthésie locale, Le placenta était anormal avec des aspects d'infarctus multiples. Le 1er cri a été immédiat. Une microcéphalie a été notée dès la naissance avec un périmètre crânien de 33,4 cm. Des anomalies des réflexes archaïques sont constatés dans les premiers jours de la vie. Le retard du développement psychomoteur est évident dès les premières semaines et des convulsions apparaissent à la 7e semaine.

3 - Premier examen clinique :

Il est pratiqué à la 8e semaine. On remarque alors :

- une microcéphalie
- un retard de développement psycho-moteur.
- avec hypotonie de la nuque.

4 - Evolution :

dans les mois qui ont suivi sont apparus :

- des troubles du tonus des 4 membres : hypertonie cédant lors du sommeil. Il n'existe pas de signe permettant d'affirmer l'existence d'un syndrome pyramidal.

- des mouvements athétoïdes.

Les convulsions sont devenues de plus en plus fréquentes et l'enfant a gardé l'aspect d'un arriéré profond.

5 - Le décès : est survenu à l'âge de 21 mois au cours d'une broncho-pneumonie.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique :

Il existe une atrophie cérébrale et une atrophie cérébelleuse encore plus importante.

b - Examen microscopique :

1 - Cervelet :

- couche des grains : les cellules granulaires sont considérablement réduites en nombre. Il n'y a que quelques grains persistants au niveau du flocculus et du vermis inférieur. Les cellules granulaires présentes ont le plus souvent des noyaux pycnotiques. Les fibres parallèles sont absentes.

Les cellules de Golgi sont absentes ou anormales, de taille inférieure à la normale.

- Couche moléculaire : son contenu cellulaire est réduit, il n'y a pas de cellules étoilées externes, mais il existe des cellules à corbeille .

- les cellules de Purkinje : sont, par rapport aux grains bien mieux conservées. Leur nombre est cependant réduit en maints endroits. Il existe des ectopies, les cellules se disposant souvent sur plusieurs rangées.

On note des déformations des dendrites en massue, en étoile, en cactus, en cep de vigne. Il n'est pas signalé de dilatation axonale en torpille.

Les corbeilles péri-cellulaires sont présentes autour des cellules de Purkinje. Quoique le nombre de ces cellules soit légèrement réduit il n'est pas noté d'aspect en rideau des fibres transversales comme l'a signalé NORMAN.

- l'étude de la substance blanche précise que les fibres sont myélinisées mais d'épaisseur variable avec des boursoufflements et des rétrécissements.

- il existe une prolifération de la glie de Bergman et une gliose fibrillaire intense dans la couche moléculaire et la substance blanche.

- les colorations spéciales ne montrent pas de surcharge lipidique anormale.

- l'aspect du noyau dentelé est normal.

2 - Reste du système nerveux

a- tronc cérébral

Il est mentionné une diminution de volume du pied de la protubérance mais les cellules nerveuses y sont présentes.

Les olives bulbaires sont normales.

b - La moelle n'a pas été examinée

c - cerveau : cortex : les neurones sont décrits comme étant de type foetal. La troisième couche est pauvre en cellules. Il existe une gliose importante.

Au niveau de la corne d'Ammon il existe une disparition des neurones dans le champ de Sommer et le subiculum.

Les noyaux gris centraux sont normaux.

2-Cas discutables d'atrophie congénitale de la couche des grains (2 cas).

Nous classons dans cette deuxième rubrique les cas qui présentent un certain nombre de points communs avec les 6 cas précédents, mais dont la similitude nous a paru discutable en raison d'études anatomo-pathologiques insuffisantes. Il s'agit des deux autres cas anatomo-cliniques de ULE dont l'étude neuro-pathologique semble assez incomplète. Il n'y est, en effet, pas mentionné de coloration des graisses ou de PAS, permettant d'éliminer une lipidose. ULE lui-même, d'ailleurs, les classe à part. Tout en les présentant comme atrophie de la couche des grains, il tend à en faire la conséquence d'une souffrance encéphalique plus diffuse et à les intégrer dans le cadre bien peu précis d'une paralysie cérébrale, c'est à dire d'une infirmité motrice cérébrale.

a - Cas 6 de ULE : sexe masculin

1 - Antécédents familiaux

Il n'existe aucun antécédent neuropsychiatrique dans la famille.
Le malade a une soeur bien portante.

2 - Histoire de la maladie :

La grossesse a été normale. L'accouchement a eu lieu un mois avant terme.

A partir du deuxième mois des troubles digestifs (vomissements principalement) sont apparus et ont persisté jusqu'au décès. L'enfant a fait ses premiers pas, avec aide, à l'âge de 13 mois, mais n'a jamais marché seul. Il a un gros retard du langage et de la compréhension.

3 - Premier examen clinique :

Il a été pratiqué à l'âge de 3 ans. En dehors d'une microcéphalie, d'une hypotonie et d'un important retard psychomoteur, il n'est fait mention, dans l'observation, d'aucun examen neurologique.

Le diagnostic clinique porté a été celui de mongolisme. En fait, malgré quelques éléments morphologiques en faveur de ce diagnostic, la description qui est faite de l'enfant ne permet pas de l'affirmer et il n'existe pas de photo du malade.

4 - Evolution :

elle n'a été suivie que pendant 4 mois. L'enfant est mort à l'âge de 3 ans, grabataire, dans un tableau d'aggravation progressive de l'état général.

5 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique :

Le poids total de l'encéphale est de 900 g. En dehors de suffusions hémorragiques dans les régions frontales, il n'est rien noté d'anormal au niveau du cerveau. Le cervelet est décrit comme "assez petit" .

b - Examen microscopique :

1 - Cervelet

- Les cellules granulaires sont absentes de façon diffuse dans certaines lamelles, ou, de façon non homogène ailleurs avec foyers d'atrophie granulaire. Le vermis est mieux conservé que les hémisphères.

L'état des fibres parallèles n'est pas signalé.

- au niveau de la couche moléculaire les cellules nerveuses sont intactes.

- les cellules de Purkinje sont, dans l'ensemble, conservées ne manquant que çà et là , sur de petites étendues. Dans les régions où les grains sont atrophiés il existe des aspects de vacuolisation cytoplasmique, et les dendrites sont déformés avec aspect en broussaille. Il n'est pas fait mention d'ectopie ni d'image axonale en torpille.

- il existe une prolifération de la glie de Bergman ainsi qu'une gliose astrocytaire au niveau de la couche moléculaire et l'axe blanc.

- il n'y a rien de notable au niveau des noyaux dentelés.

2 - Reste du système nerveux :

a - il n'existe pas d'anomalie notable au niveau du tronc cérébral.

b - il n'est pas fait mention d'étude de la moelle.

c - au niveau du cerveau il existe une infiltration modérée des méninges et une gliose de la couche moléculaire du cortex.

b - Cas 7 de ULE : sexe masculin

1 - Antécédents familiaux

Une grand-tante maternelle aurait eu des convulsions. Il n'est pas connu d'autres antécédents pathologiques dans la famille.

2 - Histoire de la maladie :

Grossesse et accouchement ont été normaux

Au quatrième jour de la vie sont apparues des crises convulsives qui se reproduisent par la suite avec une grande fréquence. Contrairement aux cas précédents la marche a été acquise à un âge normal. Les premiers mots ont été prononcés au cours de la première année de la vie, mais l'acquisition du langage a ensuite été mauvaise (l'enfant n'émettant à 10 ans que des mots isolés).

3 - Premier examen clinique :

Cet examen , pratiqué à l'âge de 5 ans, a mis en évidence :

- une hypotrophie
- un retard du langage avec troubles de l'élocution
- il n'est pas signalé d'autres anomalies neurologiques, et,

en particulier la marche est normale.

4 - Evolution :

Sous traitement anti-épileptique les crises ont disparu.

L'enfant a été revu à l'âge de 10 ans (14 jours avant son décès). Il est alors mentionné une démarche incertaine et maladroite, sans que rien dans l'observation permette de dire s'il s'agit ou non d'un trouble d'origine cérébelleuse.

Les réflexes rotuliens et achilléens qui n'existaient pas 5 ans auparavant sont alors polycinétiques mais il n'y a pas de signe de Babinski .

5 - Décès : a eu lieu à l'âge de 10 ans quelques jours après l'apparition d'hématomes sous-cutanés.

6 - Examen anatomo-pathologique :

a - Examen macroscopique

Le poids total de l'encéphale est de 1090 g. Il existe une atrophie du lobe frontal droit du cerveau et une dilatation ventriculaire prédominant sur la corne frontale droite.

Le cervelet est un peu diminué de volume ; l'espace entre les lamelles est un peu béant.

b - Examen microscopique :

1 - Cervelet

Il est noté une raréfaction diffuse et symétrique des grains,

avec par places, accentuation de l'atteinte au niveau des hémisphères et des amygdales cérébelleuses. Le vermis et les flocculus sont mieux conservés et il y a donc prédominance de l'atteinte sur le néo-cervelet. Il n'est pas fait mention de l'état des fibres parallèles.

La couche moléculaire est normale.

- les cellules de Purkinje sont absentes sur de grandes surfaces mais sont relativement mieux conservées que les grains. Les dendrites sont déformés avec image de cactus. Il n'est pas signalé d'hétérotopies ni d'images axonales fusiformes à type de "torpedos".

- il n'y a rien de notable au niveau de la substance blanche.

- il existe une gliose diffuse très importante au niveau du noyau dentelé.

2 - Reste du système nerveux :

a - il n'existe pas d'anomalie des neurones du tronc cérébral.

b - il n'y a pas d'étude de la moelle

c - au niveau du cerveau il est signalé un dépeuplement neuronal de l'écorce avec gliose sous-épendymaire. Il n'y a pas d'anomalie notable des noyaux gris centraux.

ULE présente cependant ces deux derniers cas comme correspondant à l'atrophie congénitale de la couche des grains, et c'est pourquoi nous avons conservé ces 2 observations, bien qu'atypiques et neuropathologiquement incomplètes, avec celles des 6 autres cas de la littérature et celles de nos cas personnels dans les tableaux des pages n° 75 bis et 75 ter.

3 - Cas considérés ou publiés comme atrophie de la couche des grains type Norman et ne pouvant répondre à cette appellation.

Cette troisième rubrique comportent des cas auxquels il faut refuser l'appellation d'atrophie congénitale de la couche des grains du type Norman pour diverses raisons :

1 - Certaines observations qui comportent une étude anatomo-clinique ou au moins anatomique complète signalent des éléments qui sont en contradiction avec les cas de Norman.

2 - Certaines observations sont très incomplètes et ne comportent pas d'examen anatomo-pathologique.

a - Cas 2 de VOGT H. et ASTWAZATURCOW M., 1912.

Ces auteurs ont publié un long rapport "sur les affections congénitales du cervelet avec approche de l'ontogénèse du cervelet" Leur cas 2 est souvent cité comme correspondant à l'affection que nous étudions -(JERVIS 1950, ULE, GROB). En fait, ce cas nous paraît à éliminer et nous nous rangeons ici à l'avis de VICTOR M., ADAMS R.D. et coll.

L'observation comporte, certes, une atrophie cérébelleuse corticale prédominant sur les cellules granulaires avec hétérotopies des cellules de Purkinje. Mais si le nombre des cellules de Purkinje paraît normal, elles présentent pour la plupart des signes de dégénérescence. Surtout, contrairement aux cas précédents, il existe une atteinte marquée de la substance blanche du cervelet ; il existe d'autre part des lésions du tronc cérébral avec raréfaction ou dégénérescence des neurones des noyaux des XII^e, Xe et IX^e paires et des lésions médullaires dégénératives avec atteinte des faisceaux spino-cérébelleux.

Il est donc probable qu'il s'agit ici d'une maladie de FRIEDREICH d'autant que l'observation clinique mentionne l'aggravation progressive des troubles de la marche et de la parole apparus secondairement, après l'acquisition d'une marche et d'une élocution normales. De plus à l'ataxie étaient associés des signes pyramidaux nets.

b - Le cas 2 de SCHOB F. (1921) cité par JERVIS et GROB

a des caractères pathologiques voisins de ceux que nous étudions mais n'est pas à retenir dans la revue des cas en raison également d'une atteinte importante des faisceaux spino-cérébelleux.

c - Le cas de SANTHA K. (1930)

est cité par JERVIS comme s'apparentant de près cliniquement et anatomiquement à l'atrophie granulaire, mais nous ne le retiendrons pas car il comporte une disparition complète des cellules de Purkinje.

d - Le cas 4 (FA 24/3I) de SCHERER H.J. (1933)

est cité par NORMAN, JERVIS, VICTOR et ADAMS comme un cas sporadique d'atrophie congénitale de la couche des grains. Il comporte bien une atrophie cérébelleuse corticale prédominant nettement sur la couche des grains ; les cellules de Purkinje sont relativement conservées, beaucoup sont ectopiques ; leur cytoplasme est ratatiné et leur noyau altéré. Malgré l'atrophie largement prédominante des cellules granulaires nous n'avons pas retenu ce cas car plusieurs éléments nous semblent ne pas concorder avec le tableau habituel de l'atrophie congénitale de la couche des grains : ces éléments sont les suivants :

- la disparition nette des corbeilles autour des cellules de Purkinje conservées.
- la disparition incomplète, mais tout de même importante de fibres grimpantes.
- la conservation des fibres moussues.

e - Le cas III (Mme LEC...) de MATHIEU P. et BERTRAND I. (1929)

cité par VICTOR et ADAMS, comporte bien une atrophie cérébelleuse (discrète, d'ailleurs, sur le plan macroscopique) avec atrophie granulaire et des cellules de Purkinje en nombre normal. Mais

il existe une atteinte spinale importante qui consiste en une dégénérescence complète des faisceaux spino-cérébelleux directs et croisés.

f - Enfin, nous avons bien entendu, éliminé du cadre de l'atrophie congénitale de la couche des grains, tous les cas ne comportant pas d'examen anatomo-pathologique. Ainsi :

- Les cas 2, 3, 4, 5 de ULE.

- Les 3 observations familiales d'une ataxie cérébelleuse congénitale associée à un retard mental, publiées dans la thèse de VIARD F.R. et reprises dans un article de LAMY M. et coll. Il y est fait un rapprochement entre un tel tableau clinique et la lésion histologique dont l'élément essentiel serait l'absence quasi complète de la couche des grains du cervelet. Mais aucun des cas n'a fait l'objet d'une vérification anatomo-pathologique. Nous reverrons d'ailleurs ultérieurement le problème des ataxies cérébelleuses congénitales qui paraissent ne pas correspondre à un tableau histologique univoque.

- De même, sous le titre "Contribución al conocimiento de la heredo ataxias en el niño - Ataxia cerebelosa hereditaria tipo Batten-NORMAN", PERALTA SERRANO A. nous apporte uniquement des faits cliniques.

- Enfin l'article grec de LYKA-CHRYSAFIDOU A. au sujet d'un "syndrome cérébelleux congénital type NORMAN, JERVIS, ULE, survenant chez 2 frères", est dépourvu d'examen anatomo-pathologique.

V - TABLEAU ANATOMO-CLINIQUE DE L'ATROPHIE CONGÉNITALE DE LA COUCHE DES GRAINS DU CERVELET

Nous tenterons de dégager ce tableau en nous référant à l'article de NORMAN R.M. dans le "Greenfield's Neuropathology" et en nous basant sur l'étude de nos 2 cas personnels et l'analyse des 8 cas anatomo-cliniques de la littérature. Nous avons, en effet, pensé qu'il était légitime d'intégrer dans cette étude les 2 cas discutables de ULE, puisqu'il les publie comme atrophie de la couche des grains du type NORMAN.

Nous verrons au fur et à mesure les réserves qu'il faut apporter à la description de l'atrophie congénitale de la couche des grains faite d'après ces 10 cas.

A - ANATOMO-PATHOLOGIE

C'est sur le plan de l'anatomo-pathologie que les résultats sont le plus homogènes, donnant une nette individualité à l'affection.

1 - Cervelet

a - L'examen macroscopique met en évidence une réduction constante du volume du cervelet. Dans 8 cas sur 10 cette diminution du volume est considérable.

Mais l'aspect général du cervelet reste parfaitement conservé et seules les lamelles ont un aspect grêle et sont séparées par de larges scissures; leur morphologie est cependant normale.

b - Examen microscopique

1) - La lésion essentielle consiste en la disparition prépondérante totale ou très importante des grains du cervelet.

Cette atrophie granulaire est diffuse et pas un endroit de l'écorce cérébelleuse n'est épargnée, mais son intensité peut varier d'un lieu à l'autre. ULE G. insiste sur la : prépondérance de l'atteinte au niveau du néo-cervelet, en particulier dans ses cas 1 et 7. Pour le cas 6 il mentionne seulement une atteinte moindre du vermis, sans parler des flocculus. De même GROB E. signale la persistance, dans son cas, de quelques foyers de cellules granulaires dans la partie inférieure du vermis et les flocculus et commente cette atteinte préférentielle du néo-cervelet. En revanche cette localisation de l'atrophie granulaire n'apparaît pas dans les observations de NORMAN R.M. (et même dans son observation n° 2 l'atteinte du flocculus est très considérable). Elle n'apparaît pas non plus pour les cas de JERVIS G.A. ni pour les nôtres.

Cette atrophie granulaire entraîne de façon constante une absence totale des fibres parallèles. Cette disparition des axones des grains est signalée dans 8 cas sur 8 ; l'état des fibres parallèles n'est pas mentionné dans les observations 6 et 7 de ULE.

L'état des cellules de Golgi type II est variable. Elles sont normales dans les cas de JERVIS et le cas 1 de ULE. Elles sont très réduites en nombre dans notre cas 2 et le cas de GROB et sensiblement normales dans notre cas 1. Il n'est pas fait mention de leur état dans les observations de NORMAN mais dans son article de 1963, dans le livre de GREENFIELD, NORMAN signale l'absence de cellules de Golgi.

2) - Contrastant avec cette disparition des cellules granulaires il y a conservation relative des cellules de Purkinje.

Comparativement aux grains leur nombre paraît toujours important et elles sont particulièrement visibles du fait même de l'absence

de cellules granulaires et de la petite taille des lamelles. Leur conservation numérique est en fait variable : tantôt leur nombre est très voisin de la normale tantôt il est diminué, mais jamais, et de loin, autant que celui des grains.

La présence des cellules de Purkinje frappe d'autant plus que bien souvent les cellules sont ectopiques, se disposant de façon irrégulière dans la couche moléculaire, ou se groupant sur plusieurs rangs au lieu d'une rangée unique normale. Les ectopies sont signalées dans 7 cas sur 10. Le cas de JERVIS de 1950 n'en comporte pas et la disposition des cellules de Purkinje n'est pas mentionnée dans les 2 cas de ULE que nous avons considérés comme discutables. Ces neurones ectopiques sont souvent de morphologie normale, en forme de cornue ou de fuseau.

Le corps des cellules de Purkinje est d'aspect variable d'une observation à l'autre : parfois cytoplasme et noyau sont normaux, parfois le corps cellulaire montre des signes de dégénérescence avec cytoplasme trop pâle ou hyperchrome à la coloration de Nissl et noyau pycnotique.

Les dendrites sont constamment déformés, de taille souvent supérieure à la normale. Leur dessin est épais, grossier. Les ramifications secondaires et tertiaires n'en sont pas toujours visibles. Certains dendrites sont renflés à leur extrémité, située dans la couche moléculaire ; cette dilatation peut être aussi volumineuse que le corps de la cellule de Purkinje lui-même et peut prendre des aspects divers : c'est tantôt l'aspect d'un renflement en boule de laquelle naissent de fines ramifications rayonnantes. NORMAN parle alors de "club" et ULE de "Morgenstern", ce qui semble correspondre au mot français de masse d'armes.

A d'autres endroits, les extrémités des dendrites présentent des ramifications très denses et enchevêtrées, en broussaille ("brushwork") qui pour NORMAN rappellent un peu l'aspect des plaques séniles. Le terme

de "Stachelnigel " (boule de piquants) employé par ULE paraît correspondre au même aspect. On peut encore observer des dilatations arrondies ou ovalaires, sans ramification visible, comparables à une massue. Certaines de ces dilatations paraissent parfois isolées, non reliées avec un corps cellulaire. En fait ces déformations des dendrites ne sont en rien spécifiques de l'affection que nous étudions et s'observent dans d'autres types d'affections cérébelleuses, en particulier dans les lipidoses. Comme nous le reverrons ultérieurement, le fait essentiel dans le diagnostic différentiel d'avec les idioties amaurotiques réside dans l'absence de surcharge lipidique visible avec les colorations spécifiques. NORMAN signale cependant que l'aspect en broussaille serait assez particulier à l'atrophie congénitale de la couche des grains et que le dessin des dilatations dendritiques y serait moins grossier que celui des dilatations en cactus observées dans les lipidoses.

Les axones de cellules de Purkinje sont bien visibles et l'on y observe la présence de dilatations en torpilles. Six observations sur IO font mention de la présence de ces altérations.

Dans les 4 autres observations il n'est pas fait mention de l'étude des axones et l'on ne peut savoir s'il y avait, ou non, des dilatations.

3) - La couche moléculaire est plus mince que normalement et n'a pas son aspect habituel en raison de plusieurs faits :

- Il s'agit d'une part des anomalies que nous venons de décrire : hétérotopies des cellules de Purkinje et déformations de leurs dendrites; absence des fibres parallèles.

- Il existe, d'autre part, des modifications des éléments cellulaires propres à la couche moléculaire, modifications, rappelons-le, qui sont beaucoup moins intenses que l'atteinte des cellules granulaires. Les

cellules étoilées externes sont le plus souvent en nombre réduit. Elles sont même absentes dans le cas I de NORMAN et dans celui de GROB. Elles sont, en revanche, normales dans les cas 6 et 7 de ULE.

Un point très particulier réside dans l'état des cellules à corbeille qui sont bien conservées. Les fibres tangentiellles sont ainsi dans l'ensemble, présentes et bien visibles. NORMAN insiste sur une disposition particulière des fibres transversales dont les branches descendantes, au lieu de se réunir en un bouquet et de participer à la formation d'une corbeille autour d'une cellule de Purkinje, donnent une image en rideau lorsque des cellules de Purkinje sont ectopiques ou absentes. Les fibres transversales parcourent alors verticalement la rangée vide des cellules de Purkinje et la partie externe de la région où devraient se trouver les cellules granulaires. NORMAN précise dans son cas I que l'on ne voit pas de corbeilles vides comme dans les atrophies cérébellifuges. D'autre part, il n'existe pas d'aspect de corbeilles autour des cellules de Purkinje ectopiques.

L'aspect en rideau est présent dans 4 observations sur 10 (dont nos 2 observations). Cependant des corbeilles vides sont observées dans un des cas de JERVIS et dans notre cas BER... Annick.

- La couche moléculaire est encore modifiée par l'existence constante d'une gliose, à type de prolifération de la glie de Bergman, modérée ou plus importante.

4) - Quand l'étude des terminaisons des fibres afférentes dans le cortex cérébelleux a été faite (4 observations) on a noté une disparition des fibres moussues et une conservation des fibres grimpantes. Rappelons que les fibres moussues sont en connection normalement avec les cellules granulaires alors que les fibres grimpantes sont en connection avec les cellules de Purkinje. Pour ces dernières JERVIS signale cependant la possibilité d'absence de quelques unes d'entre elles.

5)- Il existe une gliose diffuse qui atteint généralement le cortex cérébelleux et l'axe blanc. Au niveau du cortex, non seulement la prolifération atteint la glie de Bergman, mais la gliose atteint encore toute la hauteur de la substance grise. Il est à noter cependant que cette gliose est extrêmement discrète, voire nulle dans la région où devraient se trouver les grains.

Seul un des cas de JERVIS (1950) fait exception à cette règle : la gliose y épargne la substance blanche et est prédominante dans le territoire de la couche des grains.

6)- L'axe blanc des lamelles et de l'album cérébelleux, dans tous les cas, ne présente pas d'anomalie notable. La myélinisation y est correcte. Tout au plus est-il noté une diminution des fibres (NORMAN cas 1) ou un amincissement de celles-ci (NORMAN cas 2).

7)- Les noyaux dentelés du cervelet et les pédoncules cérébelleux, lorsque l'observation en a été faite se sont révélés normaux.

Les noyaux dentelés étudiés dans 9 cas sur 10, présentent un certain degré de gliose diffuse, mais leurs neurones sont normaux dans l'ensemble. Dans les 2 cas de NORMAN et le cas de JERVIS de 1950 il est cependant noté quelques aspects de dégénérescence neuronale.

Les pédoncules cérébelleux ont été étudiés dans nos 2 cas et sont indemnes.

2 - Reste du système nerveux

a - Le tronc cérébral est en général indemne. Seules des anomalies des olives bulbaires sont notées dans 2 cas sur 10 : il s'agit une fois (cas 1 de NORMAN) de cellules rapetissées et contenant des dépôts lipochromes ; une

autre fois (cas de JERVIS 1954) il existe une diminution du nombre des neurones dans la partie postéro-médiane des olives bulbaires.

b - La moelle dont l'étude a été faite dans 5 cas est normale et ne montre aucun signe de dégénérescence.

c - Le cerveau est dans tous les cas, à l'exception de deux (notre cas n° 1 et le cas de JERVIS 1950) le siège d'une atrophie le plus souvent modérée, beaucoup moins considérable que celle du cervelet. L'examen microscopique montre, au niveau du cortex, dans 6 cas, de discrètes anomalies neuronales, portant surtout sur la 3e couche, à type de chromatolyse ou de dépopulation neuronale, sans caractère spécifique. Les noyaux gris centraux sont normaux, à l'exception du cas I de ULE qui comporte une dépopulation neuronale dans le globe pâle.

3 - Une caractéristique différentielle importante de l'atrophie congénitale de la couche des grains réside dans l'absence de surcharge neuronale lipidique telle qu'on en trouve dans les lipidoses.

Des colorations histo-chimiques (Soudan noir, SCHARLACH P.A.S.) ont été pratiquées dans 8 cas sur 10 et n'ont montré aucune surcharge. Dans 2 cas l'utilisation de ces colorations n'est pas signalée; il s'agit des cas 6 et 7 de ULE que nous avons classés comme discutables.

Nous reverrons le problème de ces cas dans le chapitre suivant où est envisagée la situation de l'atrophie de la couche des grains par rapport aux autres affections cérébelleuses.

4 - Au terme de ce tableau anatomo-pathologique on peut dégager l'individualité de l'atrophie granulaire du type décrit par NORMAN en ces termes :

Il s'agit d'une atrophie cérébelleuse uniquement corticale, prédominant largement sur les cellules granulaires avec absence de leurs axones, les fibres parallèles. Les cellules de Purkinje sont relativement conservées et sont le siège de déformations dendritiques non spécifiques. Les cellules étoilées externes sont en nombre réduit alors que les cellules à corbeille sont conservées. Il n'existe pas de surcharge lipidique. Une gliose est constante et diffuse, mais tend à épargner l'emplacement où devraient se trouver théoriquement les grains. Il y a conservation des fibres grimpantes, mais disparition des fibres moussues.

B - CLINIQUE

Il est plus difficile à première vue, de mettre en évidence une individualité clinique parfaite et la confrontation des diverses observations révèle des faits assez disparates.

1 - Cependant dans 6 cas sur 10, le tableau clinique est assez univoque et se présente schématiquement comme une ataxie cérébelleuse congénitale. Il s'agit des 2 cas de NORMAN, des 2 cas de JERVIS, du cas I de ULE et de notre observation n° 1. Dans ces 6 cas on se trouve en présence d'un syndrome cérébelleux assez semblable. Les premiers signes en sont notés très tôt dans la vie, avant l'âge de 1 an en général. Les observations de la littérature sont pauvres en détails cliniques, mais quand il existe des précisions, il semble que le premier signe constaté soit l'hypotonie avec retard des acquisitions normales du nourrisson : tenue de la tête, tenue en position assise. Il est vrai que ce retard moteur est loin d'être spécifique d'une affection cérébelleuse et peut révéler en particulier un retard psychique. Or, sur les 6 cas que nous considérons, 5 étaient des arriérés profonds. Cependant notre cas 1 avait un quotient intellectuel normal et le premier symptôme qui a inquiété les parents est le fait qu'à 5 mois l'enfant ne tenait toujours pas sa tête.

Les signes cérébelleux observés ultérieurement sont à la fois de type statique et cinétique : le malade se tient difficilement debout et la marche est acquise très tardivement, vers 4-5 ans (mais là encore il faut tenir compte du retard mental). Elle reste toujours ataxique, en même temps qu'existe une incoordination des membres supérieurs. Mais la caractéristique habituelle de ce syndrome cérébelleux réside dans sa non évolutivité. Pour le cas 2 de NORMAN, les cas de JERVIS, celui de ULE et le notre, il n'y a aucune aggravation. Pour notre cas BER..., même, il y a eu une amélioration. On sait que ces améliorations sont connues dans les ataxies cérébelleuses congénitales. BEYERMAN W. (1917) dans sa revue de la question avait suggéré qu'il était possible de distinguer 2 groupes principaux d'ataxies cérébelleuses congénitales : selon que les symptômes tendent ou non à s'améliorer. Il précisait que le second type sans amélioration s'associait à un retard mental. Il est à noter, ici, qu'en effet notre malade était la seule à avoir une intelligence normale. Des hypothèses ont été soulevées pour expliquer cette amélioration observée dans certains syndromes cérébelleux congénitaux en s'appuyant sur les suppléances corticales éventuelles. BATTEN F. (1905), qui fut le premier à isoler le tableau clinique d'ataxie cérébelleuse congénitale, admettait qu'"au fur et à mesure du développement du cerveau, celui-ci assume la fonction de coordination du cervelet, et la guérison se fait plus ou moins complète au prorata de la condition du cortex cérébral".

L'absence d'aggravation, voire l'amélioration ne peut cependant être une règle absolue puisque NORMAN mentionne une aggravation de l'ataxie à la fin de la vie de son cas I. L'observation est insuffisante pour obtenir une certitude sur l'étiologie de cette évolution (on ne sait pas en particulier s'il n'y aurait pas eu administration de médicaments pouvant créer une ataxie hiatrogène). NORMAN précise qu'il est difficile d'expliquer la marche progressive de l'affection présentée par son malade puisqu'à la vérification anatomique, il n'a trouvé aucune évidence d'un processus dégénératif récent, sauf, éventuellement quelques dilatations axonales type "torpédos".

Il faut encore noter, pour ce groupe de 6 cas, que le syndrome cérébelleux statique et cinétique s'associe à d'autres symptômes :

a) nous l'avons déjà dit, il existe un retard mental considérable et dans 5 cas sur 6, lorsque le quotient intellectuel est chiffré il ne dépasse pas 30. Il s'agit toujours d'un retard mental congénital, non évolutif. Il n'y a pas de détérioration intellectuelle qui se traduirait par une baisse progressive du quotient intellectuel. Seul notre cas I échappait à cette déficience mentale et congénitale et était d'intelligence normale.

b) dans 4 cas sur 6 il existe une microcéphalie. Dans le cas de JERVIS de 1950, il n'est pas fait mention du périmètre crânien et on ne peut savoir s'il y avait ou non microcéphalie. Le périmètre crânien de BER... Annick était normal.

c) Un syndrome pyramidal est signalé dans un cas, le second de NORMAN. Il s'agit d'un syndrome pyramidal de topographie hémiplégique.

2 - Les 4 autres cas se présentent de façon assez différente et il n'est signalé, pour aucun, de signes cérébelleux.

a) Trois cas (cas de GROB, cas 7 de ULE et cas personnel n° 2) correspondent à un tableau clinique d'arriération profonde avec crises convulsives. Il faut remarquer que dans les 2 cas où la date de début des convulsions a pu être précisée, ce début a été très précoce : 7 semaines dans le cas de GROB et 4 jours dans le cas de ULE.

Les observations de ces malades ne mentionnent pas de signes cérébelleux. En revanche il existe d'autres signes neurologiques : dans un cas, celui de GROB les convulsions s'associent à un syndrome extrapyramidal sous forme de mouvements athétoides. Les 2 autres cas comportant des signes pyramidaux : réflexes polycinétiques apparus en cours d'évolution dans le cas de ULE et quadriplégie en flexion dans notre cas BEL.. Jeanine.

b) Le dernier cas (cas 6 de ULE) est considéré comme un mongolisme, sans argument décisif, d'ailleurs. L'observation ne comporte aucun examen neurologique permettant la classification clinique de ce cas.

Il est bon de faire quelques remarques au sujet de ces quatre derniers cas dont le tableau clinique s'écarte nettement de celui plus homogène des 6 premiers. Il faut d'abord faire remarquer que dans ces 4 cas les documents cliniques sont pauvres et qu'il est impossible d'affirmer qu'il y a eu ou non des signes cérébelleux. Il n'en reste pas moins qu'il existe des symptômes absents dans les 6 premiers cas, et en particulier des convulsions. On peut cependant rappeler ici, sans pouvoir en tirer des conclusions définitives, que la soeur, actuellement vivante de BER...Annick (notre cas I se présentant comme une ataxie cérébelleuse congénitale) est atteinte d'un syndrome cérébelleux identique et est traitée pour une comitialité. Une autre remarque s'impose : c'est le fait que dans deux de ces quatre cas l'étude neuropathologique paraît incomplète et qu'il n'est pas fait mention notamment de l'utilisation de techniques de coloration des graisses. Cependant il est très peu probable qu'il s'agisse dans ces cas d'une lipidose cérébrale méconnue en raison de divers arguments anatomo-pathologiques que nous reverrons et du fait que dans les 2 autres cas, celui de GROB et notre cas 2, aussi discordants cliniquement que les autres, ces recherches ont été faites et sont négatives.

ATROPHIE CONGÉNITALE DE LA COUCHE DES GRAINS

ANATOMO-PATHOLOGIE

CAS	NORMAN ①	NORMAN ②	JERVIS 1950	JERVIS 1954	ULE ①	GROB ③	BER...	BEL...	ULE ⑥	ULE ⑦
ASPECT MACROS. DU CERVEAU	PETIT VOLUME	PETIT VOLUME	NORMAL	PETIT VOLUME	PETIT VOLUME	PETIT VOLUME	NORMAL	PETIT VOLUME	PETIT VOLUME	DILATATION VENTRICULAIRE, ATROPHIE DU PÔLE FRONTAL DROIT
ASPECT MACROS. DU CERVELET	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	TRÈS PETIT VOLUME	PETIT VOLUME	PETIT VOLUME
DILATATION DU 4 ^{ème} VENTRICULE				+			+			
PREDOMINANCE ATTEINTE DU CERVELET	HÉMISPHERES VERMIS SUPÉRIEURS	FLOCCULUS	HÉMISPHERES		NEO-CEREBELLUM	NEO-CEREBELLUM	ATTEINTE HOMOGÈNE	ATTEINTE HOMOGÈNE	HÉMISPHERES	NEO-CEREBELLUM
SURCHARGE LIPIDIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	?	?
CELLULES GRANULAIRES	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE +++	ATROPHIE ++	ATROPHIE ++
FIBRES PARALLÈLES	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	?	?
CELLULES DE GOLGI			NORMALES	NORMALES	NORMALES	RARÉFACTION DIMINUTION DE TAILLE	RARÉFACTION	RARÉFACTION		
C. DE PURKINJE NOMBRE	TRÈS VOISIN DE LA NORMALE	TRÈS VOISIN DE LA NORMALE	RARÉFACTION	RARÉFACTION	TRÈS VOISIN DE LA NORMALE	RARÉFACTION	TRÈS VOISIN DE LA NORMALE	TRÈS VOISIN DE LA NORMALE	TRÈS VOISIN DE LA NORMALE	RARÉFACTION
C. DE PURKINJE ECTOPIES	++	++	0	+	++	+	++	+		
C. DE PURKINJE CORPUS CELLULAIRE	NORMAL	ASPECTS DE CHROMATOLYSE	MODIFICATION DE TAILLE NOYAUX PYCNOTIQUES	CYTOPLASME HYPERCHROME NOYAUX PYCNOTIQUES	NOYAUX PYCNOTIQUES		NORMAL	NORMAL	ASPECT VACUOLÉ DU CYTOPLASME	
C. DE PURKINJE DÉFORMATION DENDRITES	++	++	RARES DÉFORMATIONS	++	++	++	++	++	++	++
C. DE PURKINJE DILATATIONS EN TORPILLE	++	+	++	++			+	+		
CELLULES ÉTOILÉES	ABSENCE		RARÉFACTION	RARÉFACTION	RARÉFACTION	ABSENCE	RARÉFACTION	RARÉFACTION	NORMALES	NORMALES
CELLULES À CORBEILLE	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES		NORMALES	NORMALES
FIBRES TRANSVERSALES	ASPECT EN RIDEAU	NORMALES	CORBEILLES VIDES	NORMALES	ASPECT EN RIDEAU	NORMALES	ASPECT EN RIDEAU CORBEILLES VIDES	ASPECT EN RIDEAU		
FIBRES GRIMPANTES			NORMALES				NORMALES	NORMALES		
FIBRES MOUSSUES			RARÉFACTION	ABSENCE			ABSENCE	ABSENCE		
GLIE DE BERGMAN	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	PROLIFÉRATION	
ASTROCYTES	PROLIFÉRATION DIFFUSE	PROLIFÉRATION DIFFUSE	PROLIFÉRATION CORTICALE SURTOUT SUR LA COUCHE DES GRAINS	PROLIFÉRATION NIVEAU DE LA COUCHE MOLÉCULAIRE ET DE L'AXE BLANC	PROLIFÉRATION NIVEAU DE LA COUCHE MOLÉCULAIRE ET DE L'AXE BLANC	PROLIFÉRATION DIFFUSE	PROLIFÉRATION DIFFUSE	PROLIFÉRATION DIFFUSE	PROLIFÉRATION NIVEAU DE LA COUCHE MOLÉCULAIRE ET DE L'AXE BLANC	PROLIFÉRATION DIFFUSE
AXE BLANC CÉRÉBELLEUX	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
NOYAUX DENTÉLÉS	NORMAUX SAUF GLIOSE	NEURONES SE COLORANT MAL - GLIOSE -	ASPECTS DE CHROMATOLYSE	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	
PEDONCULES CÉRÉBELLEUX							NORMAUX	NORMAUX		
PEDONCULES CÉRÉBRAUX	NORMAUX		NORMAUX		NORMAUX		NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX
PROTUBÉRANCE	GLIOSE DISCRÈTE	GLIOSE DISCRÈTE	NORMALE	NORMALE	NORMALE	ATROPHIE AU NIVEAU DU PIED	NORMALE	NORMALE	NORMALE	NORMALE
OLIVES BULBAIRES	GLIOSE RARÉFACTION NEURONALE	NORMALES	NORMALES	RARÉFACTION NEURONALE	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES	NORMALES
CORTEX CÉRÉBRAL	ANOMALIES NEURONALES DISCRÈTES	NORMAL	NORMAL	ANOMALIES NEURONALES DISCRÈTES	RARÉFACTION NEURONALE LÉGÈRE	ANOMALIES NEURONALES DISCRÈTES	NORMAL	RARÉFACTION NEURONALE LÉGÈRE	NORMAL	RARÉFACTION NEURONALE
NOYAUX GRIS	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX	RARÉFACTION NEURONALE	NORMAUX	NORMAUX	NORMAUX		NORMAUX

ASPECTS CLINIQUES

CAS	NORMAN ①	NORMAN ②	JERVIS 1950	JERVIS 1954	ULE ①	GROB ③	BER...	BEL...	ULE ⑥	ULE ⑦
SEXE	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♀	♂	♂
GROSSESSE ET ACCOUCHEMENT	?	?	NORMAUX	NORMAUX	?	MÈRE TRAITÉE POUR HYPOTHYROIDIE	NORMAUX	PRÉMATURITÉ	PRÉMATURITÉ	NORMAUX
FAMILLE : ANOMALIES IDENTIQUES	2 CAS	1 CAS	2 CAS	1 CAS (JUMELLE)	?	2 CAS(?)	1 CAS	?	0	0
FAMILLE : AUTRES SIGNES NEUR.	+	0	0	+	?	?	0	?	0	0
AGE OÙ SONT NOTES LES PREMIERS SIGNES	1 AN	< 1 AN	6 MOIS	1 AN	?	7 SEM.	5 MOIS	< 1 AN	< 2 ANS	4 JOURS
AGE AU PREMIER EXAMEN	13 ANS	38 ANS	2 ANS	18 ANS	12 ANS	8 SEM.	2 ANS	3 ANS	3 ANS	5 ANS
AGE DU DÈCÈS	20 ANS	44 ANS	2 ANS	46 ANS	15 ANS	21 MOIS	3 ANS	15 ANS	3 ANS	10 ANS
CAUSE DU DÈCÈS	TUBERCULOSE	TUBERCULOSE	INFECTION RESPIRATOIRE	INFECTION RESPIRATOIRE	INFECTION RESPIRATOIRE	INFECTION RESPIRATOIRE	ROUGEOLE	?	?	?
Q.I	20	TRÈS INFÉRIEUR A LA NORMALE	20	20	30	TRÈS INFÉRIEUR A LA NORMALE	NORMAL	TRÈS INFÉRIEUR A LA NORMALE	TRÈS INFÉRIEUR A LA NORMALE	TRÈS INFÉRIEUR A LA NORMALE
MICROCEPHALIE	+	+	?	+	+	+	0	?	+	?
SYNDROME CÉRÉBELLEUX	+	+	+	+	+	?	+	?	?	0
SYNDROME PYRAMIDAL	0	+	0	0	?	0	0	+	?	+
CONVULSIONS	0	0	0	0	0	+	0	+	?	+
AUTRES SIGNES NEUR.	0	0	0	0	0	SYNDROME EXTRA-PYRAMIDAL	0	?	0	0
EVOLUTION NEUROLOGIQUE	AGGRAVATION	STABILITÉ	STABILITÉ	STABILITÉ	STABILITÉ	AGGRAVATION	STABILITÉ	?	?	AGGRAVATION
DYSMORPHIE	0	0	0	0	0	0	SYNDACTYLIES	?	MONGOLISME (?)	0

VI - PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOPATHOLOGIQUES

Nous avons, au cours des chapitres précédents, pu préciser les caractères de l'atrophie congénitale de la couche des grains et schématiser le tableau anatomo-clinique tout en soulignant certaines discordances sémiologiques.

Nous nous proposons de situer cette entité parmi les autres types d'affections cérébelleuses et de discuter de son étiologie. Il paraît utile auparavant de tenter de préciser les rapports des lésions anatomo-pathologiques observées entre elle et d'en dégager la spécificité.

A - SPECIFICITE DES LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET DISCUSSION DE LEUR EVOLUTION CHRONOLOGIQUE.

1 - La lésion, constante d'un cas à l'autre, est l'atteinte élective et largement prépondérante des cellules granulaires. L'intensité des autres lésions est variable mais toujours beaucoup moins importante. Il semble donc légitime pour cette raison, de considérer l'atteinte des cellules granulaires comme primitive et spécifique. C'est d'ailleurs cette hypothèse qui est admise par tous les auteurs qui ont étudié cette affection.

Il faut alors considérer que les autres modifications apparaissent ultérieurement et sont la conséquence de la lésion première qu'est la dis-

parition de la cellule granulaire. Ainsi s'explique facilement l'absence des fibres parallèles puisqu'il s'agit des axones des grains. En revanche les autres lésions doivent être interprétées comme des phénomènes secondaires et l'existence de dégénérescence de nature trans-synaptique peut seule les expliquer. On peut comprendre ainsi la disparition des ramifications secondaires et tertiaires des dendrites des cellules de Purkinje et la déformation de ces dendrites. La marche lentement progressive de cette dégénérescence peut n'atteindre que les dendrites. A un degré de plus, il y aurait atteinte du corps cellulaire et, à un degré de plus encore, atteinte de l'axone avec apparition des dilatations en torpille. C'est cette explication que propose ULE.

La disparition des fibres moussues s'interprète également par l'hypothèse d'une dégénérescence trans-synaptique, mais cette fois, rétrograde. Il faut souligner ici, que ces fibres centripètes ne s'atrophient que dans leurs parties terminales, situées dans l'écorce cérébelleuse. BIELSCHOWSKY M. avait déjà remarqué ce phénomène dans l'idiotie amaurotique et SCHERER A. J. en fait un indice caractéristique de toute atrophie primaire de l'écorce cérébelleuse.

En se souvenant que les fibres grimpantes sont en connexions avec les cellules de Purkinje, la possible diminution de leur nombre, mentionnée dans la deuxième observation de JERVIS est concevable par l'existence d'une dégénérescence trans-synaptique rétrograde à partir d'une destruction des cellules de Purkinje. ULE précise d'ailleurs, sans spécifier dans quels cas, qu'il a trouvé des fibres grimpantes là où existent des déformations dendritiques, mais où les ramifications secondaires et une partie des ramifications tertiaires persistaient. Là où manquaient les ramifications secondaires il n'y avait pas de fibres grimpantes dans la couche moléculaire .

La conservation des cellules à panier (ou à corbeille) et des fibres transversales qui naissent de leur axone se comprend puisque les cellules de Purkinje sont, dans l'ensemble conservées. Mais l'absence,

sauf rares exceptions, de corbeilles vides en cas d'hétérotopies ou de disparition des cellules de Purkinje, et l'aspect en rideau ne se conçoivent pas en adoptant ce type d'explication. Doit-on faire intervenir une autre hypothèse ? Celle d'une anomalie même dans l'évolution embryologique du cervelet, l'aspect des fibres des cellules à panier étant peut-être la conséquence d'un défaut de migration des cellules de Purkinje.

De même la question de l'altération ou de la disparition des cellules de Golgi type II, quand ceci est observé est mal résolue. Faudrait-il l'expliquer par une dégénérescence trans-synaptique rétrograde, en tenant compte des connexions au sein du glomérule des axones des cellules de Golgi avec les dendrites des grains ou faut-il admettre que c'est le même processus qui agirait à la fois sur les grains et les cellules de Golgi ?

On ne peut donner d'explication à la diminution du nombre des cellules étoilées externes de la couche moléculaire en l'absence de connaissance précise sur leur connexion.

Reste le problème de l'intégrité totale (sauf dans 2 cas où il y a atteinte discrète) des olives bulbaires. NORMAN en fait un argument contre l'origine olivaire des fibres moussues dont l'atteinte devrait entraîner dégénérescence rétrograde des olives. Ceci ne paraît pas un argument formel si l'on admet que la dégénérescence, très lente, n'a atteint que l'extrémité distale de la fibre.

2 - Après l'étude du caractère primitif de la lésion granulaire, la deuxième partie de notre étude portera sur la discussion de l'origine agénésique ou dégénérative de l'atrophie granulaire.

Aucun argument n'est formel.

a - Certains arguments plaident plutôt en faveur du caractère dégénératif de l'atrophie granulaire. Ce sont :

1) - la présence d'une sclérose gliale dense, diffuse. On sait, en effet, que toute destruction neuronale peut avoir comme conséquence une prolifération gliale. RAND C.W. et COURVILLE C.B. (1932) à partir d'étude sur les destructions du tissu cérébral, estiment que l'intensité de la réaction gliale est d'autant plus intense que les cellules lésées sont plus proches. On est alors étonné du fait que, dans la majorité des cas, ce soit justement à l'emplacement théorique de la couche des grains que la gliose soit la plus discrète.

2) - la persistance des grains isolés visibles çà et là. GROB, dans sa publication affirme même avoir observé des cellules granulaires d'aspect anormal évoquant celui d'une dégénérescence.

b - D'autres arguments permettent, au contraire, d'envisager l'hypothèse d'une origine agénésique, ils sont bien peu solides. Ce sont :

1) - la persistance au-delà de la date normale, d'une couche granulaire externe dans le cas I de NORMAN.

2) - les hétérotopies des cellules de Purkinje

3) - l'absence de corbeilles vides (il n'a été observé, rappelons-le de corbeilles vides autour de l'emplacement de cellules de Purkinje manquantes que dans 2 cas sur 8) est un argument cité par NORMAN en faveur d'un développement défectueux de l'écorce cérébelleuse. C'est cette dysgénésie qui serait responsable de la disposition en rideau des fibres transversales, alors qu'une dégénérescence entraînerait, comme dans l'idiotie amaurotique, un aspect de corbeille vide.

En fait, ces éléments plaident simplement pour un défaut de migration qui peut aussi bien être la conséquence, à une date précoce, de la dégénérescence des grains, que de leur agénésie.

c - En réalité ces derniers faits apportent surtout des arguments pour déterminer la date d'apparition des lésions.

Il est de toute façon sûr que les lésions apparaissent très tôt dans la vie : la précocité des signes cliniques oblige à penser que l'atrophie granulaire est présente dès avant la naissance ou s'installe peu de temps après.

De plus, nous venons de le voir, l'existence d'hétérotopies des cellules de Purkinje est un argument en faveur d'un arrêt de migration de ces cellules lors de l'évolution embryologique. Or, pour VOGT H. et ASTWAZATUROW M. (1912) les cellules de Purkinje sont matures et en situations définitives vers le 6e, 7e mois de la vie embryonnaire. Il faudrait donc admettre qu'il s'agit d'un trouble se produisant avant le 6e, 7e mois intra-utérin. Si l'on se réfère aux études de KENNETH R., SMITH J.R. (1966) sur le cortex cérébelleux du lapin fœtus et adulte, on pense que les cellules de Purkinje et les cellules granulaires ont une origine commune et proviennent les unes et les autres de la couche germinative périventriculaire. Il paraît alors plausible d'attribuer une interdépendance aux deux phénomènes : atrophie granulaire et hétérotopie des cellules de Purkinje. NORMAN (1940) insiste, d'ailleurs, sur le fait que, dans les lamelles où se trouvaient encore des grains, les cellules de Purkinje étaient disposées de façon normale. Il admet que le trouble créé par l'absence de cellules granulaires peut interférer sur la phase terminale d'organisation cellulaire du cervelet. Les cas 2 et 3 du mémoire de VOGT et ASTWAZATUROW (1912) sont un argument en faveur de cette façon de voir. Dans le second cas, congénital, une atrophie diffuse de la couche des grains s'associe à une hétérotopie marquée des cellules de Purkinje. Dans le 3e cas où les premiers symptômes ne sont pas apparus avant l'âge de 3 ans il y a atrophie granulaire, sans anomalie de disposition des cellules de Purkinje.

Selon toute probabilité donc, la date d'apparition de l'atrophie congénitale de la couche des grains se situe entre le 5e mois de la vie intra-utérine où s'isole la couche germinative péri-ventriculaire et le 6e, 7e mois où se fait la migration.

Cependant il faut remarquer que des ectopies de cellules de Purkinje dans la couche moléculaire ont pu être observées dans des affections apparemment non congénitales. SCHOB F. (1921) a observé un déplacement des cellules de Purkinje dans diverses affections neurologiques telles que la démence sénile, la sclérose en plaques, la paralysie générale.... L'explication qu'en donne SCHOB, qui interprète ce déplacement comme dû à un phénomène mécanique avec rétraction des cellules vers la couche moléculaire en raison de l'importante gliose, ne paraît pas entièrement satisfaisante. En effet on connaît de multiples affections comportant une gliose corticale intense et ne s'accompagnant pas d'ectopie des cellules de Purkinje.

Au terme de ce chapitre sur la chronologie et l'origine des lésions anatomo-pathologiques il faut bien reconnaître que toutes ces tentatives d'explication ne sont que des hypothèses sans certitude. Tout au plus peut-on conclure qu'il y a plus de probabilité pour que cette atrophie de la couche des grains soit primitive et d'origine dégénérative, le phénomène étant survenu au cours de la vie intra-utérine.

B - PLACE NOSOLOGIQUE DE L'ATROPHIE CONGÉNITALE DE LA COUCHE DES GRAINS.

Il s'agit ici de situer, parmi les autres affections cérébelleuses, cette entité qui consiste en une atrophie cérébelleuse corticale congénitale avec atteinte prédominante et primitive des cellules granulaires.

1) - C'est une atrophie bien différente des autres atrophies cérébelleuses.

De nombreux et divers travaux ont été publiés au sujet de la classification des atrophies cérébelleuses. Nous nous baserons surtout,

parmi les plus récents sur l'article de THIEBAUT F. et GRUNER J.E. (1961), sur la revue faite par RECONDO J.J. (1964) au début de sa thèse et sur celle faite par ESCOUROLLE R. et MASSON M. (1957). La classification repose avant tout sur des bases anatomo-pathologiques.

a - L'atrophie congénitale de la couche des grains est une atrophie uniquement corticale, ce qui la différencie nettement des atrophies cérébelleuses non localisées à l'écorce du cervelet.

1) - En premier lieu elle est distincte des hérédodégénérescences spino-cérébelleuses.

Ces affections, dont la dénomination a été proposée par MOLLARET P. dans sa thèse, atteignent en effet les voies cérébelleuses mais dans leur trajet médullaire.

Seule la maladie de FRIEDREICH peut comporter, en plus de l'atteinte médullaire, une atteinte du cortex cérébelleux mais qui ne porte, en fait, que sur les cellules de Purkinje.

De toute façon, nous l'avons vu, l'atrophie congénitale de la couche des grains ne comporte jamais d'atteinte de la moelle et nous n'insisterons donc pas d'avantage sur les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses

2) - En second lieu, cette atrophie se distingue nettement des autres atrophies touchant électivement le cervelet, mais atteignent les diverses structures cérébelleuses.

On définit, en effet, les atrophies cérébelleuses comme "l'ensemble des affections dégénératives affectant aussi bien les diverses structures cérébelleuses corticales et sous-corticales que les faisceaux et voies d'association à point de départ ou d'arrivée cérébelleuse". On peut distinguer parmi ces atrophies, d'une part les atrophies cérébelleuses corticales, et d'autre part les atrophies touchant essentiellement les régions sous-corticales.

Parmi ces dernières, l'atrophie congénitale de la couche des grains se distingue de 2 types principaux d'affection :

a - L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse est une dégénérescence du système cérébellipète, qui atteint avant tout les noyaux du pont, l'olive bulbaire et les voies qui en partent. Cliniquement également, il est impossible de la confondre avec l'atrophie congénitale de la couche des grains, en particulier sur le fait qu'elle ne se manifeste habituellement pas avant l'âge de 45 ans.

b - L'atrophie dento-rubrique

Nous voulons parler ici de la dyssynergie cérébelleuse myoclonique de RAMSAY-HUNT.

Cliniquement l'affection qui débute habituellement à la période de l'adolescence, groupe 3 symptômes : une épilepsie, des myoclonies et une dyssynergie cérébelleuse, ce dernier élément apparaissant souvent après les 2 premiers. L'épilepsie consiste, le plus souvent, en crises généralisées typiques ; les myoclonies qui sont spontanées ou provoquées, débutent par les membres supérieurs et s'étendent ensuite au reste du corps ; le syndrome cérébelleux est fait d'un tremblement intentionnel et de troubles de la coordination. L'évolution de l'affection est lente, s'étalant sur une vingtaine d'années.

L'examen anatomo-pathologique montre dans la plupart des cas, une atrophie du noyau dentelé et des fibres efférentes des pédoncules cérébelleux supérieurs. En fait, le plus souvent, ces lésions sont associées à une atteinte médullaire spino-cérébelleuse qui rapproche fortement la dyssynergie cérébelleuse myoclonique du groupe des dégénérescences spino-cérébelleuses.

De toutes façons l'atrophie congénitale de la couche des grains s'écarte en tous points de ce tableau . Tout au plus, peut-on rappeler que la soeur de notre cas I est atteinte d'un syndrome cérébelleux et d'une épilepsie à type de crises généralisées. Mais elle n'a jamais eu de myoclonies et son

affection s'est manifestée dès la petite enfance. Son cas pourrait poser le problème des rapports entre l'épilepsie et un syndrome cérébelleux, mais il est difficile à trancher en l'absence d'examen anatomo-pathologique.

b - L'atrophie congénitale de la couche des grains se situe parmi les atrophies cérébelleuses corticales.

La classification de ces atrophies pose un difficile problème et les solutions proposées sont diverses.

ZULCK K. J. (1952) avait apporté une classification en "5 groupes pathogéniques concordants dont seul le dernier comprend un facteur héréditaire manifeste".

1 - L'atrophie tardive de P. MARIE, FOIX, ALAJOUANINE, qui, pour ZULCK, est probablement un processus de vieillissement précoce.

2 - Les atrophies soi-disant congénitales où la fonction cérébelleuse ne se met jamais en marche après la naissance et se désagrège plus tard de façon très marquée.

3 - Les atrophies acquises endo-toxiques qui surviennent le plus souvent chez des individus atteints de néoplasie.

4 - Les cas acquis avec évolution subaiguë ou aiguë, survenant au cours d'une affection ou d'une intoxication, alcoolisme en particulier.

5 - Le petit groupe des atrophies familiales corticales décrites par HOLMES, THORPE et RICHTER.

ALAJOUANINE et coll. (1950) classent les atrophies cérébelleuses en 3 grands groupes :

1) - les atrophies héréditaires et familiales du type HOLMES

2)- les atrophies aiguës ou subaiguës, Leur cause en est intrinsèque (néoplasie) ou extrinsèque (alcoolisme ou infections).

3) - les atrophies tardives d'évolution lente du type P. MARIE, FOIX, ALAJOUANINE.

On peut aussi, sur des bases anatomo-pathologiques, distinguer des formes localisées et des formes diffuses.

1 - L'atrophie congénitale de la couche des grains ne paraît pas devoir se classer dans les formes localisées.

Il s'agit en effet de formes où l'atrophie se limite, ou tout au moins prédomine, sur certaines régions du cortex cérébelleux. C'est dans ce groupe que se rangent :

- l'atrophie cérébello-olivaire familiale de HOLMES
- l'atrophie cérébelleuse corticale tardive de P. MARIE, FOIX et ALAJOUANINE.
- l'atrophie cérébelleuse des alcooliques.

a - L'atrophie cérébello-olivaire familiale a été décrite par HOLMES G. en 1907. Le début apparent de l'affection se situe entre 33 et 40 ans par des troubles de l'équilibre qui vont dominer toute l'affection. Ce n'est que plus tardivement qu'apparaissent une incoordination motrice, des troubles de la parole, et parfois un tremblement de la tête. L'évolution est lentement progressive et la mort est la conséquence d'une affection intercurrente.

Le caractère familial de l'affection est en général net. Le mode de transmission, paraît être tantôt dominant et tantôt récessif.

L'examen histologique met en évidence deux lésions essentielles :

- une disparition des cellules de Purkinje et une dégénérescence de leurs prolongements axonaux.

L'atrophie prédomine souvent de façon très nette sur la face supérieure du cervelet et surtout au niveau du vermis supérieur.

- une atrophie des olives bulbaires avec perte des fibres olivo-cérébelleuses. Cette atteinte peut être interprétée comme étant secondaire à la lésion cérébelleuse car elle prédomine sur la lame dorsale de l'olive, celle-ci se projetant sur le vermis supérieur.

b - L'atrophie cérébelleuse corticale tardive de PIERRE-MARIE, FOIX et ALAJOUANINE. à été décrite par ces auteurs en 1922, elle survient, contrairement à la précédente, de façon sporadique et son étiopathologie reste inconnue.

Son début se fait après 55 ans. L'affection se caractérise cliniquement par un syndrome cérébelleux à prédominance statique ; le syndrome cinétique reste très discret. L'évolution en est très lente. La mort se fait habituellement au cours d'une affection intercurrente.

Sur le plan anatomo-pathologique la systématisation topographique est très nette : l'atrophie prédomine largement sur la partie antéro-supérieure du cervelet et ceci est visible à l'oeil nu, dès l'examen macroscopique. L'examen microscopique met en évidence une atteinte essentiellement corticale, prédominant sur les cellules de Purkinje avec persistance de corbeilles vides. Il existe une gliose et une démyélinisation dans l'axe blanc des lamelles, mais la substance blanche centrale est à peu près intacte. La seule lésion habituellement associée est une gliose avec une raréfaction neuronale au niveau de l'olive bulbaire. Comme dans le type d'atrophie précédente, ceci est interprété comme étant la conséquence d'une dégénérescence rétrograde dans cette atrophie corticale de type cérébellifuge.

c - L'atrophie cérébelleuse des alcooliques dont l'importance a été soulignée par ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., CONTAMIN F. et LEBOURGES S. (1959) et VICTOR, ADAMS et MANCALL (1959) ressemble beaucoup et sur le plan clinique et sur le plan anatomo-pathologique, au type d'atrophie isolé par P. MARIE, FOIX et ALAJOUANINE.

La différence importante est la notion étiologique certaine de l'intoxication chronique chez de grands éthyliques.

L'atrophie congénitale de la couche des grains, elle, n'a pas le caractère topographique des 3 affections précédentes. Certes, nous l'avons déjà vu, certains auteurs insistent sur la prédominance de l'atteinte en certaines régions du cervelet, en particulier celles qui correspondent au néo-cervelet (ULE, GROB) mais il s'agit toujours de prédominances fort discrètes et jamais nettes, permanentes et caractéristiques comme elles le sont dans les 3 types d'atrophie que nous venons de citer.

2 - L'atrophie congénitale de la couche des grains se situe donc parmi les atrophies cérébelleuses corticales diffuses.

Dans ce groupe on doit la distinguer de l'atrophie cérébelleuse para-néoplasique qui représente le type le plus schématique d'atrophie corticale diffuse par opposition aux atrophies localisées. (BROUWER R. et BIEMOND A. 1938).

L'atrophie cérébelleuse para-néoplasique accompagne principalement les cancers génitaux ou mammaires, et se traduit cliniquement par un grand syndrome cérébelleux à la fois statique et cinétique avec association fréquente de troubles oculaires (diplopie) et psychiques.

Les lésions anatomo-pathologiques sont remarquablement constantes et correspondent à l'atrophie cérébellifuge de BIELSCHOWSKY. Il existe en effet une atteinte massive des cellules de Purkinje dont les altérations sont de degré variable mais peuvent aboutir à une disparition complète. Les corbeilles vides, sont conservées. Les autres éléments du cortex cérébelleux peuvent être intacts et en particulier l'atteinte des cellules granulaires, quand elle est signalée, est modérée, voire discutable.

Dans ce groupe des atrophies cérébelleuses corticales diffuses, l'atrophie congénitale de la couche des grains représente donc un type d'atrophie tout à fait particulier de par son atteinte prépondérante et primitive des cellules granulaires et son caractère congénital.

2)- Mais il faut encore distinguer cette atteinte congénitale du cervelet des autres altérations congénitales.

a - l'atrophie congénitale de la couche des grains doit, en effet, être nettement séparée des malformations du cervelet qu'il s'agisse d'agénésies, d'hypoplasies ou de microgyries.

Au sujet des agénésies et des hypoplasies il faut signaler plusieurs faits : en premier lieu, il est très peu probable qu'il existe des absences complètes du cervelet. Dans les cas les plus marqués un examen anatomo-pathologique soigneux a pu en effet mettre en évidence un petit noyau cérébelleux. En second lieu il convient de rappeler qu'un tel tableau malformatif peut aboutir cliniquement à un tableau d'ataxie cérébelleuse congénitale identique à celui que nous avons rapporté dans l'atrophie congénitale de la couche des grains. Le cas exposé par de HAENE A. (1955) en est un exemple : il rapporte l'histoire d'un enfant pour lequel les premiers symptômes anormaux ont été notés à l'âge de 8 mois. Le malade était atteint d'une hypotonie, d'une importante ataxie et d'une profonde arriération mentale. Après l'autopsie, l'examen anatomo-pathologique a mis en évidence une hypogénésie vermiennne supéro-antérieure, avec une écorce cérébelleuse de structure normale. Il est certain, que l'ataxie cérébelleuse congénitale, isolée par BATTEN F.E. (1905) est une entité clinique correspondant à plusieurs entités anatomo-pathologiques, dont la nature est impossible à affirmer du vivant du malade.

Nbtons , à ce sujet, que VIARD F.R. (1962) dans sa thèse paraît, à tort , faire un parallélisme anatomo-clinique entre le tableau d'ataxie cérébelleuse congénitale et l'atrophie granulaire alors que cette atrophie ne représente qu'une des causes possibles d'ataxie congénitale.

A l'inverse , d'ailleurs, une malformation du cervelet peut ne s'accompagner d'aucun syndrome cérébelleux. Nous rappellerons à ce propos que le syndrome de DANDY-WALKER qui est une importante malformation avec dilatation du 4e ventricule et possibilité d'agénésie ou d'hypogénésie vermiennne, ne comporte jamais de signe cérébelleux.

b - L'atrophie congénitale de la couche des grains doit aussi être distinguée d'une autre affection congénitale : l'ataxie télangiectasie que les quelques études anatomo-pathologiques pratiquées à son sujet semblent devoir classer aussi parmi les atrophies cérébelleuses.

La première description clinique de l'affection est due à Mme LOUIS BAR D. (1941). En France l'étude en a été reprise par THIEFFRY S. et ses collaborateurs (1961) et GIRARD J. dans sa thèse (1964). Une publication récente de THIEFFRYS et ses collaborateurs (déc. 1966) apporte un document important sous la forme d'une étude anatomo-pathologique complète qui vient s'ajouter aux 8 observations anatomo-cliniques déjà publiées.

L'ataxie-télangiectasie est une maladie héréditaire se traduisant sur le plan clinique par deux ordres de symptômes : d'une part des télangiectasies, d'aspect bien particulier, fines et vermiculées, à disposition horizontale et siégeant aux angles internes et externes des yeux; d'autre part une ataxie cérébelleuse se manifestant après l'âge d'acquisition de la marche (entre 13 et 19 mois dans les observations de THIEFFRY et coll.). Le syndrome cérébelleux n'est pas pur et s'associe très fréquemment à des signes extra-pyramidaux et à des signes oculaires faits de lenteur et de saccades dans les mouvements volontaires alors que la vitesse de déplacement des yeux est normale lors des mouvements automatico-réflexes ; un autre signe oculaire important est le phénomène décrit sous le terme de "contraversion oculaire".

Sur le plan biologique, un signe assez particulier à l'affection mais non constant, est l'existence d'anomalies des immuno-globulines portant le plus souvent sur les immuno-globulines A, parfois sur les G, alors que les immuno-globulines M sont normales ou parfois un peu augmentées. Ces anomalies apportent une explication aux troubles respiratoires graves, fréquents chez ces malades et qui sont souvent la cause d'un décès précoce. L'observation de THIEFFRY S. et coll. (1966) a montré l'existence d'une dysplasie thymique avec atrophie de la pulpe blanche splénique et extrême pauvreté des ganglions en lymphocytes, ces derniers faits expliquant l'anomalie des immuno-globulines.

La mort brutale, au cours d'une rougeole de BER... Annick (notre cas n° 1) peut faire poser le problème d'une ataxie télangiectasie avec déficit en immuno-globulines. Nous n'avions malheureusement pas fait pratiquer l'immuno-électrophorèse de ses protides sanguins ; mais celle pratiquée chez la soeur, atteinte de la même affection était normale. De plus l'enfant avait eu auparavant des infections diverses qui avaient évolué sans complication et elle n'a jamais présenté de lymphopénie. L'examen clinique n'a jamais montré, ni chez elle, ni chez la soeur, de signes extra-pyramidaux ou oculaires. L'ensemble de ces arguments, indépendamment de l'absence de télangiectasies oculaires (on sait que leur apparition peut être retardée, voire même absente dans quelques cas comprenant le reste du tableau anatomo-clinique), différencie parfaitement l'affection que nous avons étudiée de l'ataxie télangiectasie.

De plus, les lésions cérébelleuses constatées sont très différentes. En effet, les quelques études neuro-pathologiques faites sur l'ataxie-télangiectasie montrent une atrophie cérébelleuse corticale portant principalement sur les cellules de Purkinje qui sont considérablement raréfiées avec présence de nombreuses corbeilles vides, du type atrophie cérébellifuge.

Il existe un amincissement de la couche des grains, mais cette lésion n'est jamais prépondérante.

C - L'ETIOLOGIE DE L'ATROPHIE CONGENITALE DE LA COUCHE DES GRAINS RESTE INCONNUE.

1 - On peut cependant avancer l'hypothèse d'une affection héréditaire

En effet une incidence familiale est notée dans la plupart des observations. Sept observations sur dix comportent une étude des antécédents familiaux avec détail de la fratrie et dans 6 de ces familles il y a plusieurs membres de la fratrie qui sont atteints. L'existence de sujets indemnes nés dans l'intervalle entre les naissances de 2 sujets atteints (cas I de NORMAN) plaide contre une embryopathie ou une foetopathie.

Dans 7 familles on note sur 16 sujets atteints 7 garçons et 9 filles et l'on peut considérer, malgré le petit nombre de cas, que l'affection atteint également les 2 sexes.

Les parents ne sont jamais atteints et seuls les germains sont atteints. Ceci est un argument pour admettre que, malgré un nombre de 16 sujets atteints sur un total de 27 enfants, donnant une proportion supérieure à 25 % et voisine de 50 %, l'affection suit les règles de l'hérédité récessive.

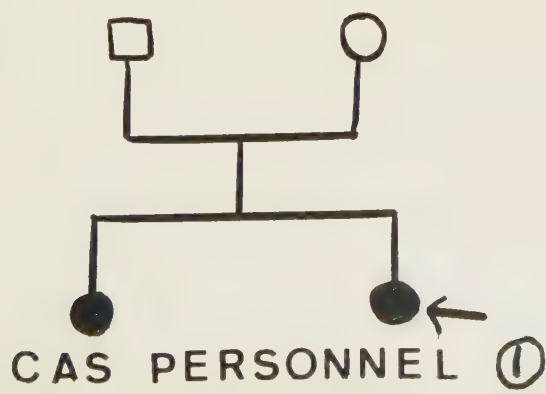
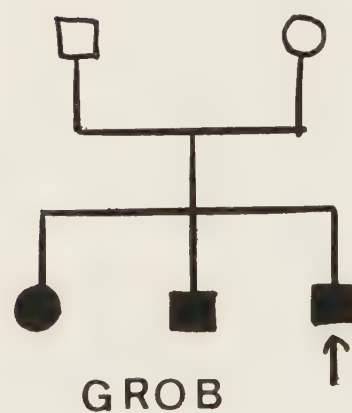
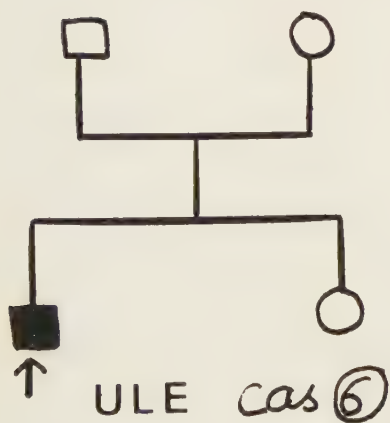
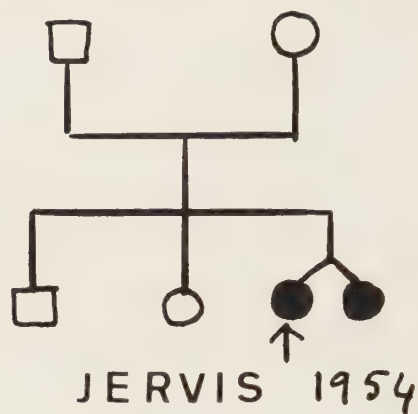
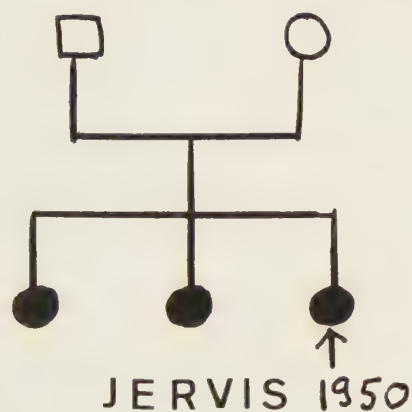
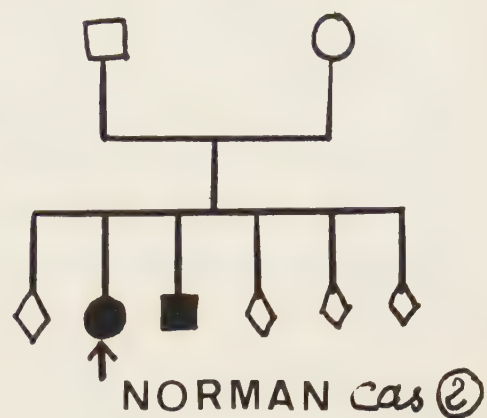
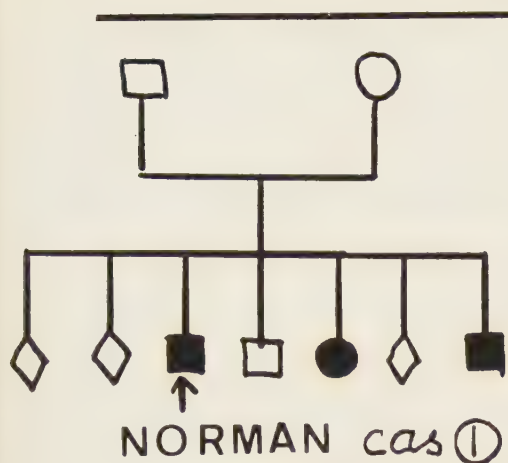
L'ensemble de ces faits incite donc à penser que l'atrophie congénitale de la couche des grains, frappe des sujets homozygotes pour un gène délétère et se transmet comme un caractère mendélien récessif non lié au sexe.

Il n'est pas sans intérêt de terminer cette étude nosologique et étiopathogénique en rappelant certains faits similaires observés en pathologie comparée.

On connaît en effet l'existence, chez l'animal d'une affection identique et atteignant plusieurs membres d'une fratrie. Ces cas qui comportent

TROPHIE CONGÉNITALE DE LA COUCHE DES GRAINS

GÉNÉALOGIE



un tableau clinique d'ataxie cérébelleuse et une atrophie granulaire à l'examen anatomo-pathologique, ont surtout été étudiés chez le chat et le chien. RUMPF Th. (1885) a été le premier à rapporter un cas familial d'ataxie cérébelleuse chez le chat. Depuis une trentaine d'observations ont été publiées. Nous citerons celles de STEFANI A. (1897) et de DEGANELLO U. et SPANGARO S. (1899) qui étudient une aplasie congénitale du cervelet chez un chien, l'un sur le plan clinique, les autres du point de vue anatomo-pathologique. Il faut mentionner encore les observations de JELGERSMA G. (1918), de SPHULER (1944), de KOBOZIEFF N. et GRUNER J. (1954) qui ont trait toutes les trois à une atrophie familiale chez le chat. Dans l'observation de KOBOZIEFF et GRUNER il s'agissait d'une portée de chatons tous atteints d'ataxie cérébelleuse congénitale. L'étude anatomique d'un des animaux a montré une atrophie cérébelleuse avec cervelet réduit au dixième de son volume normal. A l'examen microscopique il existe "une hypoplasie des grains et une prolifération anormale des cellules de Purkinje". Les cellules de Purkinje sont trop nombreuses, hétérotopiques, en général immatures. Les corbeilles, les cellules de Golgi, la plupart des fibres cérébelleuses manquent. L'axe blanc, atrophique mais myélinisé est le siège d'une gliose peu intense". Cette description, on le voit, s'identifie à celles des cas humains. Pour le problème de l'hérédité, KOBOZIEFF et GRUNER font cependant remarquer que, si une portée entière est atteinte, on n'a pas la notion que les parents sont atteints et que "si la nature récessive de la maladie est possible, rien ne permet d'éliminer l'hypothèse d'une embryopathie tardive". Nous venons de voir que, dans les cas humains, l'observation I de NORMAN, permet, sans doute de réfuter l'hypothèse d'une embryopathie.

Il faut, de plus, signaler l'existence d'une souche de souris mutantes inscrite dans le "Catalog of the neurological mutants of the Mouse" répertorié par SIDMAN R.L., GREEN M.C. et APPEL S.H. (1965). Il s'agit de type "Weaver", dont l'atteinte neurologique est très proche des cas humains que nous avons étudiés. Cette mutation est apparue spontanément en 1961 dans

le lot de souris à l'étude. Les signes cliniques de l'affection sont notés vers le 8e, 10e jour après la naissance et consistent en un syndrome cérébelleux. L'examen macroscopique du système nerveux montre 5 à 7 jours après la naissance un cervelet anormalement petit. Si l'examen est pratiqué sur des animaux adultes, il met en évidence un cervelet qui atteint le quart du volume normal. A la différence, cependant, des cas humains il faut noter un aspect normal du Paraflocculus. A l'examen microscopique la constatation la plus marquante est une absence presque complète de cellules granulaires (cette anomalie épargnant la partie toute latérale des hémisphères cérébelleux et la paraflocculus). Les cellules de Purkinje sont conservées, et paraissent même trop nombreuses par rapport au volume du cortex cérébelleux. Les cellules de Golgi, les cellules étoilées et les cellules à panier sont normalement présentes ainsi que les fibres transversales et les fibres grimpantes. L'axe blanc est normal. Il n'est pas noté de matériel de surcharge. Enfin les noyaux gris cérébelleux, le tronc cérébral et la moelle ne sont pas atteints. Il est très intéressant de souligner que la transmission de cette tare se fait chez ce type de souris selon le mode récessif, ce qui serait un argument de plus pour ce mode de transmission dans les cas humains, si l'on admet l'identité des deux affections.

2 - Mais la nature du phénomène héréditaire cause de la dégénérescence granulaire reste inconnue.

On pourrait, bien sûr, proposer l'hypothèse d'un déficit de l'équipement enzymatique de l'individu, pour faire de l'affection une erreur innée du métabolisme. L'aspect des dendrites des cellules de Purkinje, très comparable à celui observé dans les lipidoses cérébrales, pose la question d'une possible surcharge par un produit non déterminé, et non déterminable par nos moyens actuels d'investigation histo-chimique. Et, de toutes façons, on n'a, à l'heure actuelle, aucune preuve pouvant étayer les hypothèses qui viennent d'être énoncées. Nous pouvons rappeler ici que la chromatographie des acides

aminés urinaire faites chez la soeur de notre malade n° 1 était normale (ceci est cependant loin d'être un argument formel contre l'hypothèse d'un trouble enzymatique).

3 - Dans l'état actuel de nos connaissances il faut donc considérer l'atrophie congénitale de la couche des grains comme une affection primitive, et la différencier des atteintes électives, mais secondaires des cellules granulaires.

Ces atteintes secondaires se voient, en effet, dans un certain nombre de cas :

a - Les lipidoses cérébrales, nous en avons déjà parlé, entraînent une atrophie granulaire. En fait on ne peut les confondre avec l'atrophie congénitale de la couche des grains. Il existe en effet une surcharge lipidique diffuse du système nerveux aux colorations spécifiques. En n'examinant que le seul cervelet, et grâce à ces colorations, le diagnostic différentiel est facile sur l'observation d'une surcharge lipidique apparaissant nettement au niveau des cellules de Purkinje. Divers caractères différentiels ont été soulignés. Ainsi dans les lipidoses il existe une destruction marquée à la fois des cellules de Purkinje et des grains. NORMAN signale que dans les cas d'atrophie congénitale de la couche des grains, les déformations dendritiques des cellules de Purkinje n'ont pas l'aspect type en "cactus" observé dans les lipidoses, mais un aspect assez particulier en broussaille. Il insiste surtout sur l'absence de corbeilles vides dans l'atrophie granulaire et en fait un point de distinction avec l'atrophie cérébellifuge des idioties amaurotiques.

b - La leucodystrophie métachromatique.

qui est une lipidose à sulfatides atteint essentiellement la substance blanche. Cependant il existe quelques cas où a été noté une atrophie granulaire cérébelleuse élective, alors que le cortex cérébral est habituellement indemne (GREENFIELD J.G., et NORMAN R.M. dans le Greenfield's Neuropathology ed. 1963, p. 507).

Une discussion est eependant possible au sujet de la nature secondaire de cette atrophie car les auteurs signalent qu'il n'a pas été trouvé, dans ces cas, de matériel métachromatique ni dans les cellules granulaires restantes, ni dans les cellules de Purkinje.

c - Une anoxie

peut être cause d'une atrophie granulaire. En fait les cellules de Purkinje sont beaucoup plus sensibles à l'anoxie que les cellules granulaires et l'atteinte relativement sélective de la couche des grains n'est pas concevable en cas d'anoxie. Dans les cas d'atrophie congénitale de la couche des grains cette étiologie n'est, en tous cas, pas à retenir. Dans le cas de GROB et le cas 7 de ULE où des convulsions précoces ont pu entraîner une anoxie, l'atteinte granulaire reste bien plus importante que l'atteinte des cellules de Purkinje.

d - Une cause toxique peut être responsable d'une atteinte relativement sélective de la couche des grains. Nous citerons l'intoxication mercurielle (HUNTER D. et coll. 1940, HUNTER D. et RUSSEL D.S. 1954) et la maladie de Minamata qui est considérée égakement comme une intoxication mercurielle organique (TSUJIYAMA Y. 1962) et où la couche des grains est électivement touchée. Le plomb et le thiophène donnent également une atteinte élective des grains.

Dans aucun de nos cas ou de ceux de la littérature on ne retrouve la notion d'intoxication par un de ces produits ni chez le malade, ni chez sa mère.

La seule notion toxique pourrait être l'injection de prostigmine chez la mère de notre malade n° 1, lors de la grossesse de sa soeur. En fait, le rôle toxique de la prostigmine est à éliminer puisqu'elle est assez fréquemment employée dans un but abortif ou de diagnostic de grossesse débutante et que l'atrophie congénitale de la couche des grains est très rare, de plus, durant la grossesse de l'enfant décédée, la mère n'avait pas employé de prostigmine.

e - Les radiations ionisantes :

sont également la cause d'une destruction préférentielle des cellules granulaires (VOGEL F.S. 1959). Dans aucun des cas que nous avons étudiés ou revus on n'a la notion d'une telle étiologie.

f - Un processus infectieux :

est parfois responsable d'une raréfaction des cellules granulaires. Mais dans aucun des 10 cas d'atrophie granulaire étudiées on ne retrouve la notion d'une infection. Les examens anatomo-pathologiques, d'ailleurs n'apportent aucun argument en faveur de celle-ci.

g - Reste enfin le problème de l'atteinte des cellules granulaires dans l'état dit "glacé" du cervelet.

Dans les cas d'atteinte relativement sélective des cellules granulaires par des toxiques ou des radiations ionisantes, il existe des signes cliniques d'atteinte cérébelleuse et une atteinte macroscopique du cervelet avec, à l'examen microscopique, des modifications variables des autres neurones et de la glie associées à la perte sévère des cellules granulaires.

On avait décrit un autre type d'atteinte des grains, portant cette fois exclusivement sur les cellules granulaires, sans aucune symptomatologie clinique et qui était observée de temps à autre au cours d'un examen anatomo-pathologique systématique du cervelet. Cet état a reçu diverses dénominations que OLSEN S. (1959) a réunies lors d'une revue de la littérature à ce sujet :

- "Clumping of the Granular cells" pour FERRARO A. et MORRISON L.R. 1928.
- "Conglutination " pour WILLIAMS E.Y. 1934
- "Etat glacé" pour BERTRAND I. et GODET-GUILLAIN 1942
- "Selective degeneration and necrosis of the granular layer of the cerebellum" pour WINKELMAN N.W. 1943.
- "Status bulbosus" pour SCHRAPPE O. 1955.

En fait on considère maintenant que ces lésions granulaires sont de nature aiguë, survenant en quelques jours au maximum, et l'on a même discuté sur la nature pré ou post-mortem de cette lésion terminale. L'expérimentation de IKUTA F. et ses collaborateurs (1963) apporte des arguments importants pour penser que cet "état glacé" est une lésion artéfactuelle, post-mortem, dépendant de l'intervalle entre la mort et la fixation du tissu cérébelleux et de la température ambiante (l'atteinte sévère de la couche des grains survient d'autant plus facilement que la température ambiante est plus élevée, ou que la température du sujet, au moment de son agonie est haute).

De toute façon, l'existence de cet état glacé n'apporte aucun élément dans la discussion de l'étiologie de l'atrophie congénitale de la couche des grains et force est de redire que cette affection, dont l'individualité anatomopathologique est nette, se présente comme une maladie familiale, très probablement héréditaire, et dont l'étiologie reste inconnue.

CONCLUSIONS

Nous avons pu étudier deux observations d'atrophie congénitale de la couche des grains du cervelet, répondant au type individualisé par NORMAN en 1940. Il s'agit d'une affection rare dont 8 cas anatomo-cliniques seulement ont été rapportés jusqu'à présent dans la littérature mondiale.

1 - Son individualité est essentiellement anatomo-pathologique :

Macroscopiquement le cervelet est le plus souvent considérablement diminué de volume mais son aspect reste parfaitement conservé. Seules les lamelles ont un aspect grêle, mais leur morphologie générale est normale.

La lésion essentielle consiste en la disparition prépondérante, totale ou très importante des grains du cervelet. Cette atrophie granulaire a comme caractères :

a - de ne s'accompagner que d'une gliose discrète ou nulle dans le territoire même où devraient se trouver les grains (à l'exception d'un cas de JERVIS), alors qu'il existe une gliose importante dans le reste du tissu cérébelleux.

b - d'entraîner une absence totale des fibres parallèles et d'être associée à une disparition des fibres moussues, alors que les fibres grim-pantes sont indemnes. Les cellules de Purkinje sont relativement conservées et ne présentent aucun des signes de surcharge neuronale observés dans les

lipidoses. Leur situation est souvent ectopique et leurs dendrites courts et épaissis présentent des modifications spectaculaires avec des images en massue, en broussaille, que l'on ne peut cependant considérer comme spécifiques car elles peuvent s'observer dans d'autres affections cérébelleuses et en particulier dans les lipidoses.

L'état de la couche moléculaire est variable, mais les cellules à corbeille sont en général conservées et leurs fibres transversales forment des corbeilles normales ou se disposent en images de rideau bien décrites par NORMAN.

Le noyau dentelé du cervelet est normal.

Le tronc cérébral est en général indemne. Il n'est noté que dans 2 cas sur 10 des anomalies de l'olive bulvaire. Il n'est pas signalé d'atteinte des voies spino-cérébelleuses.

Enfin, dans tous les cas, à l'exception de notre cas n°1 et du cas de JERVIS de 1950, une atrophie cérébrale le plus souvent modérée avec quelques discrètes anomalies neuronales (dépopulation ou chromatolyse) est associée aux lésions cérébelleuses.

2 - En revanche, il est difficile de dégager une individualité clinique parfaite, les renseignements donnés par les divers auteurs n'étant pas univoques.

a - En effet, 6 cas sur 10 seulement se présentent comme une ataxie cérébelleuse congénitale dont les premiers signes ont été notés tôt dans la vie (avant la fin de la première année) et qui est restée stable sans aggravation dans 5 cas sur 6. A cette ataxie cérébelleuse s'associent :

- une arriération mentale profonde dans 5 cas (alors que notre cas n°1 avait une intelligence normale).

- une microcéphalie dans 4 cas

- un syndrome pyramidal dans 1 cas.

b - Les 4 autres cas se présentent de façon très différente :

- il s'agit 3 fois d'arriérés profonds atteints de crises convulsives. Il n'est pas mentionné de signes cérébelleux, mais dans 2 cas l'existence de signes pyramidaux, de signes extra-pyramidaux dans un autre, sont signalés.

- le dernier cas est considéré cliniquement comme un mongolisme et son observation ne comporte pas d'examen neurologique.

3 - La place de cette entité mérite d'être située parmi les autres types d'affections cérébelleuses.

a - C'est une atrophie bien différente des autres atrophies cérébelleuses.

- il s'agit d'une atrophie corticale, ce qui la différencie nettement des dégénérescences spino-cérébelleuses, de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, de l'atrophie dento-rubrique.

- parmi les atrophies cérébelleuses corticales on doit la différencier des formes localisées (type Holmes ou Pierre-Marie, Foix, Alajouanine) et de l'atrophie diffuse dont l'atrophie cérébelleuse paranéoplasique avec disparition prépondérante et globale des cellules de Purkinje représente le type le plus schématique.

b - Elle se différencie également des autres atteintes congénitales du cervelet, qu'il s'agisse de malformations telles que les agénésies, les hypoplasies ou les microgyries du cervelet, ou qu'il s'agisse d'affections hérédito-dégénératives telles que l'ataxie-télangiectasie.

Il convient de rappeler à ce propos que la notion clinique d'ataxie cérébelleuse congénitale correspond à plusieurs entités anatomo-pathologiques, de diagnostic clinique difficile et dont l'atrophie congénitale de la couche des grains ne représente qu'un exemple.

4 - L'étiologie de l'atrophie congénitale de la couche des grains reste inconnue.

Elle doit être différenciée des atteintes électives, mais secondaires des cellules granulaires que l'on voit :

- au cours des lipidoses cérébrales
- dans la leucodystrophie métachromatique
- comme la conséquence d'une anoxie
- lors de certaines intoxications
- dans certaines affections
- dans l'état dit "glacé" dont on pense qu'il s'agit en fait d'une

lésion terminale pré ou post-mortem.

Dans l'affection isolée par NORMAN, la lésion primitive est l'atteinte des grains du cervelet, les autres lésions présentes n'en étant que la conséquence. Le problème de l'origine agénésique ou dégénérative de ces lésions a été discuté par les divers auteurs, mais n'est pas résolu.

De toutes façons, l'étude des cas humains, pour la plupart familiaux, l'existence chez l'animal d'une affection identique, plaident en faveur de la nature héréditaire de l'affection transmise sur le mode récessif.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

P. CASTAIGNE

G.^l BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., CONTAMIN F., LEBOURGES S.-
Sur 6 cas d'atrophie cérébelleuse de type cortical tardif
(Pierre-Marie , Foix et Alajouanine) observés chez des alcooliques chroniques.
Rev. Neurol. 1959, 100, n° 5 : 411-429.
- 2 - BARBE A.-
Recherches sur l'embryologie du système nerveux central de l'homme.
Masson et Cie éditeurs Paris 1938 : 297-299.
- 3 - BATTEN F.E.-
Ataxia in childhood
Brain, 1905, 28 : 484-505.
- 4 - BERTRAND I., MICHAUX L., GRUNER J.E.-
Un cas d'atrophie cérébro-cérébelleuse chez une idiote microcéphale.
Rev. Neurol. 1945, 77 , n° 5 - 6 : 140-141.
- 5 - BEYERMANN W.-
Über angeborene Kleinhirnstörungen.
Arch. Psychiat. 1917, 57, 610 bis - 658.

6 - BIELSCHOWSKY M.-

Zur Histopathologie u. Pathogenese der amaurot. Idiotie mit
bes. Berücksichtigung der Zerebellären Veränderungen.
J. Psycho. Neurol. 1920, 26 :123-199.

7 - BRAITENBERG V., ATWOOD R.P.-

Morphological observations on the cerebellar cortex
J. comp. Neurol. 1958, 109 :1-34.

8 - BROUWER R., BIEMOND A.-

Les affections parenchymateuses du cervelet et leur signification
au point de vue de l'anatomie et de la physiologie de cet organe.
J. Belge. Neurol. Psychiat. 1938, 38 : 691-757.

9 - CASTAIGNE P., BUGÉ A., ESCOUROLLE R., MASSON M.-

L'atrophie cérébelleuse paranéoplasique : à propos d'une
observation anatomo-clinique.
Presse Med. 28 oct. 1964, 72, n° 45 : 2639-2644

10 - CARREA M.E., REISSIG M., METTLER F.A.-

The climbing fibers of the Simian and Feline cerebellum.
Experimental inquiry into their origin by lesions of the Inferior
Olivary and Deep Cerebellar Nuclei.
J. Comp. Neurol. 1947, 87 : 321-365.

11 - CROSBY E.C., HUMPHREY T., LAVER E.W.-

Correlative anatomy of the Nervous System . Chapter 4.
Cerebellum.
The Macmillan Company (Publishers) New-York 1962 :188-220.

12 - DAHL U., OLSEN S., BIRCH-ANDERSON A.-

The fine structure of the granular layer in the human cerebellar
cortex.
Acta. Neurol. Scand. 1962, 38 : 81-97.

13 - DEGANELLO U., SPANGARO S.-

Aplasie congénitale du cervelet chez un chien. Résultat de l'examen microscopique des centres nerveux.
Arch. Ital. Biol. 1899, 32 : 165-173.

14 - ECCLES J.C., LLINAS R., SASAKI K.-

The mossy fibre-granule cell relay of the cerebellum and its inhibitory control by Golgi cells.
Exp. Brain. Research. 1966, I : 82-101.

15 - ESCOUROLLE R., MASSON M.-

Atrophies cerebelleuses
Encyclopédie médico-chirurgicale 1967, I7066 A 10

16 - FORSTRONEN P.F.-

The origin and morphogenetic significance of the external granular layer of the cerebellum, as determined experimentally in chick embryos.
Acta. Neurol. Scand. 1963, 39, supp. 14 : 314-316.

17 - FOX C.A., BARNARD J.W.-

A quantitative study of the Purkinje cell dendritic branchlets and their relationship to afferent fibres.
J. Anat. 1957, 91 : 299-313 .

18 - GIRARD J.-

L'ataxie-télangiectasie (11 observations et revue de la littérature)
Thèse 1964, Paris.

19 - GRAY E.G.-

The granule cells, mossy synapses and Purkinje spine synapses of the cerebellum : light and electromicroscope observations
J. Anat. 1961, 95 : 345-356.

20 - GROB E.-

Ein Fall von primärer systematischer Kleinhirnrindenatrophie vom Körnertypus bei familiärem Konnatalen Kleinhirnsyndrom (Norman - Jervis-Ule)

Deutsch. Z. Nervenheilk. 1961, 182 : 362-390.

21 - HAENE (de) A.-

Agénésie partielle du vermis du cervelet à caractère familial
Acta. Neurol. Psychiat. Belg. 1955, 55 : 622-628.

22 - HAGER H., HIRSCHBERGER W.-

Die Feinstruktur der Kleinhirnrinde des Goldhamsters.
Verh. IV. int. Kongress. f. Elektronenmikroskopie.
Berlin, Springer - Verlag, 1960.

23 - HAMILTON W.J., BOYD J.D., MOSSMAN A.W.-

Human Embryology (Prenatal development of form and function)
Heffer, W. Cambridge, éditeurs 1962.

24 - HAMORI J., SZENJAGOTHAI J.-

Identification under the electromicroscope of Climbing Fibers
and their synaptic contacts
Exp. Brain Research, 1966, 1 : 65-81

25 - HAMORI J., SZENTAGOTHAI J.-

Participation of Golgi neuron processus in the cerebellar
glomeruli : an electron microscope study.
Exp. Brain Research, 1966, 2 : 35-48.

26 - HOLMES G.-

A form of familial degeneration of the cerebellum.
Brain, 1907, 30 : 466-489

27 - HOLMES G., POYNTON F.J., PARSONS J.H.-

A contribution to the study of amaurotic family idiocy
Brain, 1906, 29 : 180-208

28 - HUNTER D., BOMFORD R.R., RUSSEL D.S.-

Poisoning by Methyl Mereury compounds
Quart. J. Med. 1940, 9 : 193-213.

29 - HUNTER D., RUSSEL D.S.-

Focal cerebral and cerebellar atrophy in a human subject due
to Organic Mercury Compounds.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1954, 17 : 235-241.

30 - IKUTA F., HIRANO A., ZIMMERMAN H.M.-

An experimental study of post-mortem alterations in the granular
layer of the cerebellar cortex.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : 581-593.

31 - JANSEN J., BRODAL A.-

Das Kleinhirn
Handbuch der mikroskopischen anatomie des ¹⁴Leuschen.
Berlin, Springer, Verlag 1958, Bd IV, 8.

32 - JELGERSMA G.-

Drei Fälle von cerebellar atrophie bei der Katze ; nebst
Bermer Kungen über das cerebrocerebellare Verbindungssystem.
J. fur. Psycho. und Neur. 1917, 18, 22 : 105-136.

33 - JERVIS G.A.-

Concordant primary atrophy of cerebellar granules in monozygotic
twins.
Acta, genet. Med. Gemel. 1954, 3 : 153-162.

34 - JERVIS G.A.-

Early familial cerebellar degeneration (Report of 3 cases in one
family).
J. Nerv. Ment. Dis. 1950, 111 : 398-407.

35 - KIRSCHKE W., DAVID H., WINKELMANN E., MARX I. -

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an synaptischen
Formationen im Cortex cerebelli von *Rattus rattus norvegicus*,
Berkenhooft,
Mikz. Anat. Forsch. 1964, 72 : 49-80.

36 - KOBOZIEFF N., GRUNER J. E. -

Atrophie cerebelleuse familiale du chat.
Rev. Neurol. 1954, 91 : 63-66

37 - LAMY M., GRASSET A., JAMMET M. L., VIARD F. R. -

L'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'enfance
Arch. Franç. Ped., 1963, 20, n° 1 : 5-15

38 - LEIGH A. D., MEYER A. -

Degeneration of the granular layer of the cerebellum
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1949, 12 : 287-296.

39 - LORENTE DE NO R. -

Etudes sur le cerveau postérieur. III. Sur les connexions extra-
cérébelleuses des fascicules afférents au cerveau, et sur la
fonction de cet organe.
Trav. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid., 1924, 22 : 51-65

40 - LOUIS-BAR D. -

Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies
capillaires, cutanées et conjonctivales symétriques à disposition
naevoïde et des troubles cérébelleux.
Confinia. Neurol. 1941, 4 : 32-42.

41 - LYKA - CHRYSAPHIDOU A. -

Suggenes paregkephalidikou syndromon typou Norman -Jervis -
Ule epi dy adelphon.
Hellen. Iatr. 1963, 32 : 1123-1127.

42 - MARIE P., FOIX Ch., ALAJOUANINE Th.-

De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale.
Rev. Neurol. 1922, 29 : 849-885 et 1082-1111.

43 - MATHIEU P., BERTRAND I.-

Etudes anatomo-cliniques sur les atrophies cérébelleuses.
Rev. Neurol. 1929, I : 721-765.

44 - MISKOLCZY D.-

Ueber die Endigungsweise der spinocerebellaren Bahnen
Ztschr. f. d. ges. anat. 1931, 96 : 537-542.

45 - MISKOLCZY D.-

Die Endigungsweise der olivocerebellar Faserung.
Arch. F. Psychiat. 1934, 102 : 197-201.

46 - MOLLARET P.-

La maladie de Friedreich Etude physio-clinique.
Thèse 1929, Paris.

47 - NORMAN R. M.-

Primary degeneration of granular layer of cerebellum, unusual
form of familial cerebellar atrophy occurring in early life
Brain, 1940, 63 : 365-378.

48 - NORMAN R. M.-

Congenital cerebellar atrophy
Greenfield's neuropathology . Edward Arnold (Publishers)
London, 1963 p. 365-369.

49 - OLSEN S.-

Acute selective necrosis of the granular layer of the cerebellar
cortex.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1959, 18 : 609-619.

50 - PALAY S.L.-

The electron microscopy of the glomeruli cerebellosi .
Cytology of the nervous tissue. Proceeding of the Anatomical
Society of Great Britain and Ireland. Tav and Francis
(Publishers) London, 1961, p. 82-85.

51 - PERALTA SERRANO A.-

Contribución al conocimiento de las heredo-ataxias en el niño.
Ataxia cerebelosa hereditaria tipo Batten-Norman.
Acta. Pediat. Esp. 1965, 23/269 : 427-446.

52 - RAAF J., KERNOHAN J.W.-

A study of the external granular layer in the cerebellum.
Am. J. Anat. 1944, 75 : 151-172

53 - RAMON Y CAJAL S.-

Sur les fibres mousseuses et quelques points douteux de la
texture de l'écorce cérébelleuse.
Trav. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid. 1926, 24 : 215-251.

54 - RAMON Y CAJAL S.-

Histologie du cerveaulet
Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés
Edition française traduite de l'Espagnol par le Dr. AZOULAY
Maloine (éditeur) Paris 1911, tome II, p. 1-152.

55 - RAND J.W., COURVILLE C.B.-

Histologic changes in brain in cases of fatal injury to head ;
réaction of microglia and oligodendroglia.
Arch. Neurol. Psychiat. 1932, 27 : 605-644.

56 - RECONDO J.J.-

Sur quelques cas anatomo-cliniques d'atrophie cérébelleuse
associée à des dégénérescences systématisées (cordons postérieurs,
voies d'association, système pallido-nigrique) avec digression sur
les modalités de la paralysie des mouvements conjugués oculaires.
Thèse 1964, Paris

57 - RUMPF Th. -

Beiträge zur pathologisch anatomie des Central Nerven Systems
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1885, 13, 3 : 435-441

58 - SANTHA (von) K. -

Ueber das Verhalten des Kleinhirns in cinem Falle von
endogenen-afamiliärer Idiotie.
Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 1930, 123 : 717-791

59 - SCHEIBEL M.E., SCHEIBEL A.B. -

Observations on the intracortical relations of the climbing fibers
of the cerebellum. A golgy study
J. Comp. Neur. 1954, 101 : 733-764.

60 - SCHERER H. J. -

Beiträge zur pathologischen anatomie des Kleinhirns : III
Genuine Kleinhirn - Atrophien
Ztschr. f.d. ges. Neurol. u. Psychiat. 1933, 145 : 335-405

61 - SCHOB F. -

Weitere beiträge zur Kenntnis der Friedreich ähnlichen Krank-
heitsbilder.
Ztschr. f.d.ges. Neurol. u. Psychiat. 1921, 73 : 188-237

62 - SIDMAN R.L., GREEN M.C., APPEL S.H. -

Catalog of the Neurological Mutants of the Mouse.
Harvard University Press. Cambridge. Massachusetts 1965,
p. 66-67.

63 - SMITH (KENNETH R.). J.R. -

The cerebellar cortex of the Rabbit. An electron microscopic
study.
J. Comp. Neurol. 1963, 121 : 459-483.

64 - SNIDER R.S. -

Altérations which occur in mossy terminals of cerebellum following transection of brachium pontis.

J. Comp. Neurol. 1936, 64 : 417-435.

65 - SPUHLER O. -

Ueber Kongenitale Zerebellare Ataxie mit Gleichzeitiger Affektion der Grosshirnrinde bei *Felis domestica*.

Schweiz-Arch. Tierheilk. 1944, 86 : 349-378 , 422-424
463-473.

66 - STEFANI A. -

Aplasie congenitale du cervelet chez un chien

Arch. Ital. Biol. 1898, 30 : 235-240

67 - SZENTAGOTHAÏ J., RAJKOVITS K. -

Ueber den Ursprung der Kletterfasern des Kleinhirns.

Ztschr. Anat. Entwickl. Gesch. 1959, 121 : 130-141

68 - THIEBAUT F., GRUNER J.E. -

Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 1961, 17082 A 10 et A 30.

69 - THIEFFRY S. -

Le syndrome cérébelleux. Etude anatomo-clinique chez l'enfant.

XXIIe réunion neurologique internationale. Masson et Cie (éditeurs) Paris 1958, p. 50-76

70 - THIEFFRY S., ARTHUIS M., AICARDI J., LYON G. -

L'ataxie-télangiectésie (7 observations personnelles)

Rev. Neurol. 1961, 105 : 390-405

71 - THIEFFRY S., ARTHUIS M., FARKAS -BARGETON R., LE TAN VINH

L'ataxie télangiectasie. Une observation anatomo-clinique familiale.

Sem. Hop. Ann. Pediat. 1966, 68, 3005-3018

72 - THOMAS A.-

Le cervelet. Etude anatomique, clinique et physiologique

Thèse Paris 1897.

73 - VICTOR M., ADAMS R.D., MANCALL E.L.-

A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients.

Arch. Neurol. 1959, 1/6 : 579-688.

74 - VOGEL F.S.-

Changes in the fine structure of cerebellar neurons following ionizing radiation

J. Neuropath. Exp. Neurol. 1959, 18 : 580-589.

75 - TSUJIYAMA Y.-

A histopathological study of the cerebellum

Psychiat. Neurol. Jap. 1962, 64/9 : 1859-1867

76 - JULE G.-

kleinhirnrindenatrophie vom Körnertyp.

Deutsch. Nervenheilk 1952, 168 : 195-226.

77 - VIARD F.R.-

A propos d'un cas familial de syndrome cérébelleux congénital pur.

Thèse Paris 1962.

78 - VOGT H., ASTWAZATUROW M.-

Ueber angeborene Kleinhirnerkrankungen mit Beiträgen zur Entwicklungsgeschichte des Kleinhirns.

Arch. f. Psychiat. 1912, 49 : 75-203.

79 - ZULCH K.J.-

La pathogénie des atrophies cérébelleuses.

Rev. Neurol. 1952, 86 : 798-800



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18--93
535: 18-62